

**THERAPIEVERSUCH ZUR
BEEINFLUSSUNG DER „BEINSCHWÄCHE“
BEIM TRUTHAHN DER BIG-6-LINIE
MIT VITAMIN D-METABOLITEN**

Karl Hans Schuwerk

Disbui. München

1989



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0045

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Rambeck

THERAPIEVERSUCH ZUR BEEINFLUSSUNG
DER "BEINSCHWÄCHE" BEIM TRUTHAHN DER BIG-6-LINIE
MIT VITAMIN D-METABOLITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Karl Hans Schuwerk
aus
Isny

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. W. Rambeck

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Kösters

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	Einleitung	3
2	Literaturübersicht	6
2.1	Rachitis und Field rickets	6
2.2	Perosis und Turkeysyndrom 65 (TS 65)	10
2.3	Dyschondroplasie und Osteochondrose	12
2.4	Gelenksveränderungen und Knochentorsionen	14
2.4.1	Hüftgelenksveränderungen	14
2.4.2	Shaky leg syndrome	15
2.4.3	Torsion von Zehenknochen und Tibiatorsion	16
2.5	Das Problem der Beinschwäche allgemein	17
2.5.1	Umgebungstemperatur	18
2.5.2	Haltungsform und Einstreu	18
2.5.3	Lichtprogramm, Geschlecht und Geschlechtshormone	19
2.5.4	Wachstumsgeschwindigkeit, Futterzusammensetzung	19
2.5.5	Calcium und Phosphat in der Ration	21
2.6	Vitamin D ₃	21
2.6.1	Stoffwechsel	21
2.6.2	Regulation	22
2.6.3	Wirkung auf den Knochen	23
3	Problemstellung	25
4	Eigene Untersuchungen	27
4.1	Patienten	27
4.2	Tierhaltung	28
4.3	Versuchsdurchführung	28
4.4	Metabolitenzubereitung und -verabreichung	31
4.5	Probeentnahme und Bestimmungsmethoden	31

5	Ergebnisse	36
5.1	Therapieversuch I	36
5.2	Therapieversuch II	41
5.3	Therapieversuch III	47
5.4	Therapieversuch IV	52
6	Diskussion	57
7	Zusammenfassung	62
	Summary	63
8	Literaturübersicht	64

1 Einleitung

Die wilden Truthühner leben in bewaldeten Steppengebieten Nordamerikas und Mexikos, wo sie teilweise auch heute noch anzutreffen sind. Sie wurden in einer uns unbekannten Zeit von den Ureinwohnern Amerikas zu Haustieren gemacht und waren dort zusammen mit dem Hund die einzigen domestizierten Tiere. Charles Bergen fand 1930 im Mimbrestal in Neu Mexiko sehr alte Tongefäße mit der präzisen Darstellung eines Truthahnes samt Fleischzapfen und Brusthaarbüschel. Dies spricht für eine sehr frühe Domestikation.

In Frankreich nannte man das Truthuhn "Dindon", was "Hühner aus Indien" bedeutet, in Schweden "Weiße Holländer", während man es in Österreich als "Indiana", also als Inddianerhuhn bezeichnete. Es hatte aber noch viele andere Namen, die sich insbesondere im deutschsprachigen Raum teilweise bis heute gehalten haben, wie Indian, Indisches Huhn, Kalekute, Kalekutisches Huhn, Kuhnshuhn, Kauter in Süddeutschland, Türkisches Huhn, Auerhuhn in Oberschlesien, Bigauderer auf altbairisch und schließlich Puten in ganz Deutschland. Eine weitverbreitete Bezeichnung war auch Welschhuhn, von der abgeleitet wird, daß es über Italien oder Frankreich nach Deutschland kam, während der Name "Kalekute" auf die vermeintliche Herkunft von der vorderindischen Hafenstadt Calicut oder der Stadt Kalkutta zurückgeht (DOLL, 1986; HEINE, 1988).

Die Bauern waren lange Zeit nicht auf die Putermast spezialisiert, vielmehr war das Truthuhn eines von vielen Produkten im bäuerlichen Kleinbetrieb. Es gab kein wissenschaftliches Zuchtverfahren, wie wir es heute kennen. Die meisten Putenproduzenten verfügten nur über ihre eigenen Linien, die sie von Jahr zu Jahr durch Vermehrung ausweiteten.

Die Putenmast hat sich in den letzten 3 Jahrzehnten grundlegend geändert, indem heute leistungsfähige Mittel und Großbetriebe ganzjährig in Intensivhaltung Putenmast betreiben. Parallel dazu nahm -und nimmt -der Verbrauch an Putenfleisch stetig zu. Die Bundesrepublik Deutschland befindet sich mit 80 000 Tonnen Putenproduktion (1987) nach Frankreich mit 290 000 Tonnen, Italien mit 240 000 Tonnen und Großbritannien mit 165 000 Tonnen an 4. Stelle in der EG, wo 1987 870 000 Tonnen Putenfleisch produziert wurden. Allein in der Bundesrepublik Deutschland hat sich die Truthuhnproduktion von 1981 bis 1987 verdoppelt (CRONE, 1987).

Die 3 bedeutendsten Produktionsfaktoren in der Truthahnindustrie sind das Tier, der Stall und das Futter, wobei der Kostenanteil des Futters mehr als 70 % der Gesamtkosten ausmacht (SCHWARZ, 1981). Die meisten schweren Truthähne werden in Offenställen gehalten. Über von Thermostaten geregelte Jalousien werden die gewünschten Temperaturen genau eingehalten. Während früher vor allem in den USA bei leichteren Zuchtlinien und bei geringerem Schlachtagter auch Käfighaltung praktiziert wurde, ist heute die Bodenhaltung die einzig bedeutende Haltungsform.

Die enorme Leistungssteigerung bei der Mast schwerer Truthähne ist im wesentlichen auf die in den letzten Jahren festzustellenden Fortschritte auf den Gebieten Genetik, Ernährung und Management zurückzuführen. So lag, basierend auf den veröffentlichten Leistungszielen der British United Turkeys Ltd., das durchschnittliche Lebendgewicht von Hähnen im Alter von 18 Wochen 1966 noch bei 9,45 kg, während 1986 in dieser Altersstufe bereits 13,96 kg erreicht wurden. Die schnell wachsenden schweren Truthähne werden darauf gezüchtet, wertvolles Fleisch in einem immer größeren Anteil am Schlachtkörper zu produzieren. Die Hähne werden in der Bundesrepublik Deutschland meist in einem Alter von 24 Wochen bei einem Lebendgewicht von 18 bis 20 kg geschlachtet. Die Erhöhung des Schlachtagters und des Schlachtgewichtes ist verbunden mit der Steigerung des Anteils wertvoller Teilstücke am Schlachtkörper (GÜHNE, 1972; DUNNELLGOD, 1980) und der Schlachtausbeute (CLAYON et al., 1978). Das zunehmende Risiko für Krankheiten und die schlechter werdende Futterverwertung (BOHN, 1981) werden dabei in Kauf genommen.

Beinschwäche ist die häufigste Krankheits und Todesursache bei den Hähnen, und somit ist diese Krankheit bei den schweren großgewachsenen Vögeln das wichtigste wirtschaftliche Problem in der Truthahnindustrie. Verluste bis zu 5 % werden noch als normal betrachtet; in einzelnen Fällen steigt die Verlustrate sogar auf 15 bis 20 %. Der Begriff "Beinschwäche" umfaßt sehr verschiedene Krankheiten mit unterschiedlichen Ursachen. Die Erkrankungen lassen sich lokalisieren in Schäden von Haut, Muskeln, Sehnen, Knochen und Nervensystem (JULIAN, 1984). Die Ätiologie gliedert sich in ernährungsphysiologische Ursachen, genetische Fehler, infektiöse Ursachen und Fehler in Haltung und Management (PIERSON and HESTER, 1982).

In der Fachliteratur werden zu einem weit überwiegenden Teil Veränderungen am Stützapparat beschrieben. Da sich unsere Untersuchungen auf den Knochenstoffwechsel bzw. auf die Vitamin D₃-abhängigen Parameter konzentrieren, wurde in der Literaturübersicht der Schwerpunkt auf die nichtinfektiösen Veränderungen des Stützapparates gelegt.



2 Literaturübersicht

2.1 Rachitis und Field rickets

Der Zustand weicher Knochen und Schnäbel bei jungen Vögeln wird oft, ungeachtet der Ursache, als Rachitis bezeichnet. Die Tiere sind schwach gefiedert, zeigen Bewegungsunlust und verkümmern (NAIRN et WATSON, 1972). Erniedrigte Futteraufnahme, Mattigkeit, mangelhafte Koordination bis hin zum Festliegen, Unbrauchbarkeit eines Beines, abnorme Beinstellung und ein abgeflachter Brustkorb sind charakteristisch (GYLSTORFF, 1982). Der Gang ist ataktisch, die Flügel werden beim Gehen zur Balance benutzt; ein Verharren der Tiere auf den Sprunggelenken ist häufig. Stärker befallene Tiere strecken die Beine unphysiologisch nach vorne oder zur Seite, auch einseitige oder beidseitige Tibiatorsion wird beobachtet. Schwer erkrankte Tiere sterben, weil sie nicht mehr in der Lage sind, Wasser und Futter zu erreichen. Diese Krankheit tritt im Alter von 10 bis 14 Tagen auf (RIDDELL, 1983).

OLSON et al. (1981) unterscheiden die Field rickets als eigenständige Krankheit von der ernährungsphysiologisch bedingten Rachitis. Rachitis wird verursacht durch das Fehlen von adäquaten Mengen an Calcium, Phosphat und Vitamin D₃ im Futter oder durch die Verschlechterung der Vitamin D₃-Aktivität. Die Diagnose "Field rickets" dagegen wird als Ausschlußdiagnose gestellt. Ausgeschlossen werden infektiöse Krankheiten, ernährungsphysiologische Mängel und Imbalancen, genetische Ursachen, Toxine oder andere Unzulänglichkeiten, Erkrankungen der Leber, Niere, des Verdauungsapparates und der endokrinen Drüsen.

WALSER et al. (1980) diagnostizieren Field rickets auf der Basis folgender 4 Punkte:

1. Im Vorbericht Lahmheit und Beinschwäche im Alter von 5 Tagen bis 4 Wochen.
2. Röntgenologischer und histologischer Nachweis der Hypomineralisation von Knochen.
3. Adäquate Mengen von Calcium und Phosphat im Futter.
4. Das Fehlen von sonstigen offenkundigen Krankheiten.

Zur Forschung und zum Verständnis der Field rickets sind Untersuchungen über Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Nebenschilddrüsenhormone, Calcitonin und über den Vitamin D-Stoffwechsel notwendig (BORDIER et al., 1978; DeLUCA, 1976; FRASER et al., 1976).

WALSER et al. (1980) diagnostizieren bei Knochenuntersuchungen von mit Field rickets befallenen Tieren sehr ähnliche Veränderungen, wie sie bei Vitamin D₃ und Calciummangel entstehen. Sie finden eine dünne Corticalis mit breiten Wachstumszonen, ausbleibende Mineralisation, keine normale Umwandlung von Knorpel zu Knochen in der Wachstumszone, die Bildung knöcherner Trabekel senkrecht zur Längsachse des Knochens und Fibroplasie in den Markzwischenräumen. Besonders der Zusammenbruch der Wachstumszone und die zahlreichen Osteoklasten sind den Veränderungen, wie sie beim Calcium- und Vitamin D-Mangel gefunden werden, sehr ähnlich.

Die Vitamin D₃-abhängigen Parameter wie Knochenasche, Plasma-calcium, Plasmaphosphat, 25(OH)D₃ und intestinales CaBP sind sowohl bei Vitamin D₃-Mangel als auch bei Field rickets erniedrigt. Die Field rickets entsteht sowohl bei ausreichender Vitamin D₃-Versorgung als auch bei einer vollständigen Versorgung mit den sonstigen Ernährungsfaktoren. Die ausreichende Vitamin D₃-Versorgung läßt hier eine Vitamin D₃-Unempfindlichkeit vermuten (BAR et al., 1987)

Das Calcium-Binding Protein (CaBP) zeigt bei Field rickets ungefähr die halbe Aktivität im Vergleich zur gesunden Kontrolle. Weiterhin ist bei den erkrankten Tieren die Menge der Dünndarmmucosa auf ca. die Hälfte reduziert. Dies und die geringere Aktivität des CaBP weisen auf eine Beeinträchtigung der intestinalen Funktion bei der Field rickets hin. Da diese Tiere sowohl mit Vitamin D₃ als auch mit Mineralstoffen ausreichend versorgt waren, sprechen die Autoren in Anlehnung an die Humanmedizin von einer "Vitamin D₃-resistenten Rachitis". Die Ursache dieser Krankheit ist noch nicht eindeutig geklärt. Drei Möglichkeiten werden diskutiert:

1. Das Vitamin D wird nicht absorbiert.
2. Die Metabolisierung von Vitamin D ist gestört.
- 3 Die Wirkung von Vitamin D oder seinen aktiven Metaboliten in der Darmmucosa ist gehemmt (HURWITZ et al., 1973).

Fütterungsversuche zeigten, daß in mindestens 5 von 15 spontanen Ausbrüchen von rachitisähnlichen Symptomen das Futter der auslösende Faktor war. Die Ursache liegt weniger bei einem einfachen Vitamin D₃-Mangel im Futter, als vielmehr in der ungleichen Verteilung von Vitamin D₃ in der Ration. Dies würde sowohl das Auftreten dieser Krankheit bei sehr jungen Tieren erklären, die noch sehr kleine Mengen zu sich nehmen, als auch die Erholung der Tiere ohne Behandlung im Alter von 4 Wochen (RIDDELL, 1983). Ein vollständiges Verschwinden dieser Krankheit wurde auch nach Behandlung der Tiere mit wasserlöslichen Vitaminen über das Trinkwasser erreicht (RIDDELL, 1980).

Aufgrund der niedrigen Konzentration von 25(OH)D₃ im Plasma und aufgrund des niedrigen intestinalen CaBP kommt eine beeinträchtigte 25(OH)D₃-Produktion der Leber in Betracht (BAR et al., 1987). Den Mangel an 25(OH)D₃-Produktion und an Vitamin D₃-Absorption beschreiben STANBURY and MAWER (1978) beim Menschen. PIERSON and HESTER (1982) diskutieren Linien, die für Field rickets besonders anfällig sind, und suchen die Ursache in der Genetik. Eine Ration mit erhöhtem Talganteil (7 %) zusammen mit einer hohen Dosis an Vitamin A (44 000 IU/kg) erzeugt bei jungen Tieren Rachitis. Als Pathogenese diskutieren die Autoren eine

Malabsorption von Vitamin D₃ oder Calcium aufgrund der unvollständigen Fettverdauung. Der hohe Gehalt an Vitamin A beeinflusst die Absorption der anderen fettlöslichen Vitamine und besonders die von Vitamin D₃ (STEVENS and BLAIR, 1983). Auch ein noch unbekannter wäßriger Bestandteil in der Einstreu als Auslöser von Field rickets wird beschrieben. (KRADEL and KEENE, 1988). Mykotoxine in kleinen Dosen können das Wachstum und die Bruchfestigkeit der Röhrenknochen verringern, in höheren Dosen die Verknöcherung weitgehend herabsetzen und in hohen Dosen die Verknöcherung weitestgehend unterbinden. Es resultieren weiche, biegsame Knochen (HUFF et al., 1980). Aflatoxin erhöht den Cholecalciferolbedarf für eine normale Knochenbildung (BIRD, 1978).

Die Verabreichung von 25(OH)D₃, nicht jedoch von Vitamin D₃ an Truthühner mit Field rickets verursacht eine rapide Knochenmineralisation (HURWITZ and BAR, 1981). ROSENBERG et al. (1983) schlagen zur Behandlung sowohl bei Calciummangel als auch beim Mangel an Phosphat oder Vitamin D₃ eine Diät vor, die sowohl mit Calcium als auch mit Phosphat angereichert ist. Die Ergänzung des Mangelmineralstoffes allein bringt keine Besserung. Auch der Zusatz von hydroxylierten Vitamin D₃-Derivaten (25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃) verändert nicht die Reaktion auf die Repletionsdiät.

Vitamin D₃-Mangel erzeugt bei Putenküken eine Reduktion von Körpergewicht, Plasmacalcium, Plasmaphosphat, Plasma und intestinale CaBP, Plasma-25-hydroxycholecalciferol, Knochenasche und renaler 25(OH)D₃-1-Hydroxylase-Aktivität. Mit 12,5 µg Cholecalciferol pro kg Futter können normales Plasmacalcium, Plasmaphosphat und Knochenasche gewährleistet werden. Mit der vierfachen Dosis gelingt dies schon innerhalb von 4 Tagen (BAR et al., 1982).

STEVENS et al. (1982) betonen die Bedeutung des Verhältnisses von verfügbarem Phosphat zu umsetzbarer Energie bei einer Rationsgestaltung, die nicht zur Rachitis prädisponieren soll. Die

Kombination "viel Energie zu wenig Phosphat" (3 100 kcal ME/kg zu 0,4 % Phosphat) senkt signifikant den Aschegehalt der Tibia und steigert die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Vergleich zur Kombination "wenig Energie zu wenig Phosphat" (2700 kcal ME/kg zu 0,4 % Phosphat).

2.2 Perosis und Turkey syndrome 65 (TS 65)

Der Begriff "Perosis" beschreibt Abnormalitäten des Skeletts bei domestiziertem Geflügel, gekennzeichnet durch Verkürzung und manchmal auch Verkrümmung der langen Knochen. Die Krankheit tritt am augenfälligsten im Sprunggelenk auf, wo der Tarsometatarsus im Verhältnis zu seiner Länge verdickt ist und nach innen (Varusdeformität) oder nach außen (Valgusdeformität) drehen kann. Die Sehne des Musculus gastrocnemius ist häufig aus der Intercondylargrube disloziert und gleitet vom Fersenhöcker ab (WISE et al., 1973a). Beim Turkey syndrome 65 (TS 65) zeigen die Tiere neben schwacher Befiederung Verkrümmung und Verdrehung der metatarsalen Knochen die gleichen Symptome wie bei der Perosis (NAIRN et WATSON, 1972). PEIRSON and HESTER (1982) bezeichnen das TS 65 als eine perosisähnliche Beinabnormalität, charakterisiert durch vergrößerte Sprunggelenke, verkürzte Metatarsen, verbogene Bein-knochen und häufiges Abgleiten des Musculus gastrocnemius.

Sowohl die pathologisch-anatomischen Abweichungen des Skeletts als auch die histologischen Veränderungen im proliferativen Bereich der Wachstumszone sind beim TS 65 dieselben, wie sie bei der Perosis beschrieben werden (WESTMORELAND et al., 1969; WISE et al., 1973 a). Der augenfälligste Unterschied zwischen der gesunden und der kranken Wachstumszone ist die verzögerte Vaskularisierung. Starker Druck auf die Metaphyse verursacht das Ausbleiben der Blutversorgung zur Wachstumszone. Die fehlende Blutversorgung verursacht diese Veränderungen (WISE and JENNINGS, 1972). Viele Bewegungsstörungen bei Vögeln sind auf Ernährungsstörungen des metabolisch hochaktiven Wachstumsknorpels zurückzuführen (WISE and JENNINGS, 1973). Histologische Abweichungen wurden in der proximalen Wachstumszone des Humerus, des Tibiotarsus und des

Tarsometatarsus beobachtet. Die Veränderungen der Wachstumszone befinden sich in den Bereichen des proliferativen Knorpels, die von den absteigenden epiphysealen Blutgefäßen am weitesten entfernt sind. Hier ist die Zelldichte geringer, und einige Zellen erscheinen abnorm (WISE et al., 1973 b).

Eine Reihe von Mangelzuständen wurde im Laufe der Jahre für das Symptom "Perosis" verantwortlich gemacht, so vor allem Mangan, Cholin, Zink, Biotin, Folsäure, Nikotinsäure, Pyridoxin, Niacin, Pantothensäure, Riboflavin, Inosit, Vitamin E. Dazu kommen ein unausgeglichenes Calcium-Phosphor-Verhältnis sowie extreme Eiweiß- und Maisfütterung. Unterschiedliche Stoffwechselvorgänge liegen klinisch und pathomorphologisch sehr ähnlichen Vorgängen zugrunde (GYLSTORFF, 1982).

Beim TS 65 werden infektiöse Ursachen beschrieben. Als Ursache wird das *Mycoplasma meleagridis* genannt, der Erreger der Luftsackentzündung (WISE et al., 1973 b). Bei einem hohen Anteil der Tiere kann das TS 65 durch künstliche Infizierung der Bruteier mit *Mycoplasma meleagridis* reproduziert werden. Durch Luftsackinfektionen mit *Mycoplasma meleagrides*, nicht jedoch durch alleiniges Infizieren der Nasenöffnungen im Alter von einem Tag können noch Skelettanomalitäten provoziert werden (WISE et al., 1974). Nach Luftsackinjektion am ersten Lebenstag mit *Mycoplasma gallisepticum* erkranken mehr als 80 % der infizierten Tiere (WISE and FULLER, 1975 a).

Die Skelettveränderungen bei TS 65 lassen keine direkte Mykoplasmentätigkeit in der Wachstumszone erkennen (WISE et al., 1974), sondern unterscheiden sich weder pathologisch-anatomisch noch histologisch von der diätetisch erzeugten Perosis (WISE et al., 1973 b). Es wird diskutiert, daß die Mykoplasmen einen sekundären Ernährungsmangel der Wachstumszone verursachen. Verschiedene Typen chronischer Entzündungen im jungen Leben der Tiere können TS 65 verursachen (WISE et al., 1974).

Als Prophylaxe der Perosis wird eine ausgewogene vollständige Nahrung empfohlen, wobei dies bei der Fülle der möglichen Ursachen eine schwierige Aufgabe darstellt. Zur Vermeidung von TS 65 gelten die gleichen vorbeugenden Maßnahmen wie beim Schutz vor der durch Mykoplasmen induzierten Luftsackentzündung. Die Bruteier werden entweder einer kurzzeitigen Wärmebehandlung unterzogen oder unter Druck in eine Tylosinlösung getaucht (pressure-dipping-Verfahren), um einer horizontalen Infektion vorzubeugen (WISE et al., 1973 b; WISE and FULLER 1975 b).

2.3 Dyschondroplasie und Osteochondrose

Der Begriff "Dyschondroplasie" beschreibt einen sehr allgemeinen Knorpeldefekt bei schnell wachsenden Broilern und Truthähnen (RIDDELL, 1981). Die Wachstumszone der langen Röhrenknochen besteht aus 3 Zellschichten: der Schicht der proliferierenden Zellen, der Übergangszellschicht und der Schicht der hypertrophen Zellen (POULOS, 1978).

Läsionen des späteren Knochens entstehen dann, wenn sehr schnell gebildete Knorpelzellen der prähypertrophischen Zellschichten nicht so schnell hypertrophieren, wie sie gebildet werden. Somit können Blutgefäße nicht einschießen, und die Calcifizierung unterbleibt. Größere Läsionen werden nicht organisiert, das Ergebnis ist ein geschwächter Knochen. Werden die Tiere schwerer, kann die Epiphyse einbrechen, und die Metaphyse frakturiert, was zu Lahmheiten und Tod meist im Alter von 18 bis 28 Wochen führt. (WALSER et al., 1982; LEBLANC et al., 1986).

Die Osteochondrose bei schnell wachsenden Truthähnen ist das Resultat fokaler avaskulärer Nekrosen, die aus zu viel gebildetem epiphysealem und articulärem Knorpel entstanden sind (JULIAN, 1985). POULOS (1978) verwendet die Begriffe "Osteochondrose" und "Dyschondroplasie" synonym.

Nicht alle Tiere zeigen klinische Symptome (JULIAN, 1985). Kommt es jedoch zum Durchbruch, so zeigen die Tiere Lahmheit, Verkürzung der langen Beinknochen, Vergrößerung der Sprunggelenke und Varusdeformität (RIDDELL, 1980). Die Häufigkeit des klinischen Auftretens schwankt stark (3 bis 30 %). Die klinischen Symptome erscheinen am häufigsten bei Hähnen in der 15. Mastwoche (McCAPES, 1967). Dyschondroplasie wird diagnostiziert in Tibia, Tarsometatarsus und Femur (POULOS, 1978; RONEY et al., 1988). Tibia-Dyschondroplasie, die häufigste Form dieser Erkrankung, tritt in der 12. Mastwoche, wo oft über 70 % einer Herde betroffen sind, am stärksten auf, während im Zeitraum des Schließens der proximalen Tibiaepiphysenfuge (22. bis 24. Mastwoche) die Erscheinung auf 5 bis 15 % zurückgeht (WALSER et al., 1982; RONEY et al., 1988).

Es werden vor allem genetische Ursachen diskutiert (LEACH and BUSS, 1977), und hier besonders die Selektion auf Schnellwüchsigkeit (NESTOR, 1978; LEBLANC et al., 1986). Eine metabolische Acidose, provoziert durch Zugabe von Ammoniumchlorid zum Futter, erzeugt bei Broilern ein stark vermehrtes Auftreten der Tibia-Dyschondroplasie (LEACH and NESHEIM, 1972; VELTMANN and JENSEN, 1979). Auch bei Steigerung des Chloridanteils im Futter bei gleichzeitig niedrigem Natrium und Kaliumgehalt steigt das Vorkommen der Knorpelabnormalitäten (SAUVEUR and MONGIN, 1974). Eine allgemeine Acidose, gleich welchen Ursprungs, wird als begünstigender Faktor für diese Erkrankung gesehen (RIDDELL, 1975; SAUVEUR and MONGIN, 1978). Die metabolische Acidose könnte eine Änderung im Vitamin D₃-Stoffwechsel verursachen (LEACH and NESHEIM, 1972). Chronische Acidose kann den Vitamin D₃-Stoffwechsel in der Niere ändern (SAUVEUR et al., 1977).

Häufiges Auftreten von Tibia-Dyschondroplasie beobachten HARDY et al. (1983) bei hohem Phosphatgehalt und niedrigem Calciumgehalt in der Ration. Je nach Calcium-Phosphatverhältnis schwankt das Auftreten dieser Krankheit von 0 % (1.1 % Calcium zu 0,53 % Gesamtphosphat bzw. 0.27 % Nicht-Phytinphosphat) bis 39 % (0,8 % Calcium zu 1.01 % Gesamtphosphat bzw. 0.75 % Nicht-Phytinphosphat). Zwischen den Parametern Knochenasche und Häufig-

keit der Tibia-Dyschondroplasie besteht jedoch keine Korrelation (HARDY and VELTMANN, 1983). Nicht nur die Häufigkeit des Auftretens dieser Erkrankung, sondern auch die Härte dieser Krankheit kann durch ein weites Calcium-Phosphatverhältnis verringert werden (RIDDELL and PASS, 1987). Rachitis durch Calciummangel kann sich als Resultat einer gesteigerten Hypertrophie der Chondrocyten in eine Tibia-Dyschondroplasie entwickeln. Die Tiere versuchen hier, sich an den Calciummangel zu adaptieren (LONG et al., 1984).

2.4 Gelenksveränderungen und Knochentorsionen

2.4.1 Hüftgelenksveränderungen

LAING (1976) beschreibt einen Hüftschaden, der zwischen der 8. und 14. Lebenswoche akut auftritt und dann in ein chronisches Stadium übergeht. Befallene Tiere sitzen vermehrt, zittern im Stand und haben Schwierigkeiten, das Gleichgewicht zu halten. Im chronischen Stadium zeigen die Tiere gespreizte Beine und haben die Tendenz, nach vorne umzufallen.

Pathologisch-anatomisch zeigen die erkrankten Gelenkflächen von Antitrochanter und Femur Petechien, Ödeme und entzündliche Veränderungen. Weiterhin wird eine Abflachung und Ulceration des Femurkopfes beobachtet. Neben einer primären Pathogenese im Hüftgelenk wird diese Erkrankung auch als sekundäre Veränderung diskutiert. Eine infektiöse oder nutritive Ätiologie wird vermutet (LAING, 1976).

Die Antitrochanterdegeneration ist bei ausgewachsenen Zuchthähnen eine bedeutende Ursache von Lahmheit und abnormer Gangart (DUFF, 1985). Die wesentlichste Veränderung, die einen schweren Antitrochanterabriß zur Folge hat, ist die Spaltbildung im mittleren und tiefen zellarmen, unverkalkten Knorpel. Durch Ermüdungs-

erscheinungen kommt es zum Zerreißen von kollagenen Faserstrukturen, was die Spaltbildung zur Folge hat. Zellarme Stellen sind für die Spaltbildung besonders prädestiniert. Hämorrhagisch gefüllte Spalten, paraarticuläre Hämorrhagien und chondroosseale Frakturen unterstützen die Auffassung einer traumatischen Ätiologie der Veränderungen (DUFF 1984b; DUFF and LYNCH, 1988).

Unnatürliche Beanspruchung durch einerseits Nichtgebrauch und andererseits wieder Überlastung des Gelenkknorpels kann Gelenkschäden verursachen und beschleunigen. Dies resultiert in Knorpelverdünnung, Vergrößerung der Fovea capitis und peripherer Knorpelumbildung als primärer Veränderung allein oder sekundär als Reaktion auf vorhergegangene pathologische Veränderungen. Ein destruktiver Knorpelverlust kann einer reparativen Reaktion vorausgehen, welche - wenn einmal vorhanden - von der peripheren Umbildung nicht unterscheidbar ist (DUFF, 1988).

Abnormaler Gang sowie Lahmheit und Skelettveränderungen sind bei Zuchttruthähnen bei ad libitum-Fütterung weitaus häufiger als bei Tieren mit restriktiver Fütterung. Bei restriktiver Fütterung besteht jedoch die Gefahr, daß so genetisch prädisponierte Skeletterkrankungen verschleiert werden und unerkannt an die Nachkommen weitergegeben werden (DUFF et al., 1987b).

2.4.2 Shaky leg lameness

Auffallend bei dieser Erkrankung ist neben allgemeiner Bewegungsunlust die Beobachtung, daß die Tiere den Körper im Stand parallel zum Boden halten, während beim gesunden Tier die Brust im Stand höher ist im Vergleich Abdomen. Palpatorisch kann bei der Streckung des Sprunggelenkes Schmerzhaftigkeit festgestellt werden. Diese Symptome treten in der 10. Mastwoche auf, erreichen in der 13. bis 14. Mastwoche ihren Höhepunkt und verschwinden wieder in der 17. bis 19. Mastwoche (JULIAN and BHATNAGAR, 1985).

Am distalen Ende des Tibiotarsus, an der Gleitfläche der Sesambeine des Musculus gastrocnemius, besteht eine unregelmäßige Verdünnung des Knorpels. Histologisch zeigt der Knorpel eine rauhe und unregelmäßige Oberfläche ohne Kollagen und degenerierte Chondrozyten. Verursacht werden diese Knorpelschäden durch übermäßigen Druck von der Achillessehne bzw. deren Sesambeinen (JULIAN and BHATNAGAR, 1985). Lokale mechanische Überbeanspruchung prädisponiert zu osteoarthrotischen Veränderungen im Gelenk (DUFF, 1984a).

Diese druckinduzierten Knorpelveränderungen, ausgelöst durch das viele Hocken der Tiere auf den Sprunggelenken und den Metatarsen, sind wahrscheinlich nicht die primäre Ursache. Der auslösende Faktor ist die Fußsohlendermatitis (JULIAN and BHATNAGAR, 1985), die durch nasse Einstreu (HARMS and SIMPSON, 1977; MARTLAND, 1984), Methioninmangel (CHAVEZ and FRATZER, 1972), hohen Anteil an Soja in der Ration (JENSEN et al., 1970), Biotinmangel (JENSEN and MARTISON, 1969; HARMS and SIMPSON, 1977) verursacht werden kann.

Die Schmerzen durch Fußsohlenentzündung führen zu Bewegungsarmut. Dies hat Rigor, Muskel und Sehnenschmerzen zur Folge, was wiederum das Verharren der Tiere auf den Sprunggelenken und Metatarsen zur Folge hat. Die Druckveränderungen im Sprunggelenk entstehen also sekundär durch das viele Hocken der Tiere. Gute Einstreu und gesunde vollständige Ernährung sind die wichtigsten Prophylaxen für diese Erkrankung (JULIAN and BHATNAGAR, 1985).

2.4.3 Torsion von Zehenknochen und Tibiatorsion

Die Torsion der Zehenknochen bleibt bis zur 11. Lebenswoche unauffällig. Die Tiere zeigen dann etwas Lahmheit und einen vorsichtigen Gang. Die Beinmuskulatur ist oft unterentwickelt, und so wirken die Beine abnorm lang. Je nach Intensität der Erkrankung sind entweder nur das Endglied, das End und Mittelglied oder alle 3 Glieder der Mittelzehe um 90 Grad verdreht. Die Deformation tritt ein- oder beidseitig sowohl bei Hähnen als auch bei Hennen auf. Die Sektion ergibt eine Torsion der betroffenen Zehenknochen

um 30 bis 40 Grad (SWARBRICK, 1966). Das Verbiegen von Zehenknochen wird beim Broiler im Zusammenhang mit Perosis beschrieben (STEINKE et al., 1978).

Die Infrarot-Bestrahlung während der ersten 3 Lebenswochen wird als mögliche Ursache diskutiert (SWARBRICK, 1966). NAIRN and WATSON (1972) beobachten dieses klinische Bild auch ohne Infrarot-Bestrahlung im Kükenalter, können jedoch auch keine definitive Ursache angeben.

Das Symptom der Tibiatorsion ist gekennzeichnet durch das laterale Drehen und Verbiegen der distalen Tibia und durch das Verbiegen des proximalen Metatarsus. Bei manchen Tieren gleitet die Achillessehne vom Fersenhöcker ab. Diese Erkrankung tritt meist unilateral auf; betroffen sind selten mehr als 1 % der Herde (NAIRN and WATSON, 1972). Ähnliche Beobachtungen macht LAURSEN-JONES (1968) bei sehr jungen Tieren. Er beschreibt eine Tibiatorsion nach lateral um ca. 40 Grad, ein leichtes Auswärtsdrehen des Tarsometatarsus - ein Abgleiten der Gastrocnemiussehne hat er jedoch nicht beobachtet.

2.5 Das Problem der Beinschwäche allgemein

Da die klinische Symptomatik bei den einzelnen Erkrankungen des Komplexes "Beinschwäche" oft sehr ähnlich ist und das Einzeltier häufig Symptome von mehreren Krankheitsbildern gemeinsam zeigt, sprechen viele Autoren ganz allgemein von Beinschwäche, ohne die Einzelerkrankung näher zu charakterisieren. In der Massentierhaltung ist nicht die Einzeldiagnose, sondern die Herdendiagnose gefragt. Die einzelnen Tiere einer Herde zeigen jedoch sehr selten die genau gleichen Symptome, so daß bei der Herdendiagnose die Festlegung auf eine Einzelerkrankung im Komplex "Beinschwäche" meist unmöglich ist. So werden häufig die Einflüsse der einzelnen Parameter auf die Entwicklung der Tiere, und hier besonders auf die Beinschwäche ganz allgemein untersucht.

2.5.1 Umgebungstemperatur

Tiere, die während der 24-wöchigen Mastperiode unter hohen Umgebungstemperaturen gehalten werden, erkranken häufiger an Beinschwäche (MAGRUDER and NELSON, 1967). Obwohl die Fähigkeit zur Wärmeregulation bei neugeborenen Tieren noch nicht voll ausgebildet ist (FREEMANN, 1978), und das frühe Knochenwachstum von der Temperatur abhängig ist (BROOKES and MAY, 1972), konnten PIERSON et al. (1981 c) keine Beeinflussung der Beinschwäche durch niedrige, mittlere und hohe Umgebungstemperaturen vom 2. bis zum 16. Lebenstag feststellen.

2.5.2 Haltungsform und Einstreu

Tiere in kleinen Käfigen zeigen häufiger Beinschwäche im Vergleich zu Tieren in großen Käfigen und zu denen in Bodenhaltung, wo das Problem am seltensten auftritt (ANDERSON et al., 1979). Erhöhte Plasmacortisolwerte findet man sowohl bei künstlich erzeugtem Streß (PIERSON et al., 1980), als auch bei Beinschwäche (PIERSON et al., 1981 b). Große Besatzdichte ist für die Tiere sicherlich ein Streßfaktor.

Die Tiefe der Einstreu (5 cm oder 10 cm) sowie die Art der Einstreu (Fichtenrinde oder Reisschalen) haben keinen Einfluß auf die Entwicklung von Beinproblemen (HESTER et al., 1983; HESTER et al., 1985; HESTER et al., 1987). Feuchte oder fehlende Einstreu, was die Adhäsion von Kot an den Füßen zur Folge hat, erhöht sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der plantaren Pododermatitis (ABBOTT et al., 1969; JENSEN et al., 1970). Diese wird als Ursache des Shaky-leg-syndrome diskutiert (MARTLAND, 1984). Unbekannte Bestandteile in der Einstreu vermuten KRADEL and KEENE (1988) als mögliche Ursache der Field rickets.

2.5.3 Lichtprogramm, Geschlecht und Geschlechtshormone

Testosterone in vitro fördern die Calcifizierung osteoiden Gewebes in Geflügelembryonen (PUCH and ROMANO, 1968). Es besteht eine negative Korrelation zwischen Plasma-Androgenkonzentration und der Häufigkeit des Auftretens von Beinschwäche. Insbesondere das Kapaunisieren verursacht mehr Beinprobleme bei geringerem Plasma-Androgenspiegel (PIERSON et al., 1981 a). Einige Arten von Beinschwäche können nach dem Schluß der proximalen Epiphysenfuge nicht mehr provoziert werden (NAIRN, 1973). Das kritische Alter für Beinprobleme ist die 8. bis 20. Lebenswoche, also bis zum Schließen der Epiphysenfugen. Hohe Lichtintensität und zunehmende Länge der Hellperioden pro Tag ergeben neben der Steigerung der Plasma-Androgenkonzentration und des Hodengewichtes eine Abnahme der Auftretenshäufigkeit von Beinproblemen, verbunden mit einer Verkürzung des Tarsometatarsus (HESTER et al., 1983). Die Unterbrechung der Beleuchtung im Vergleich zum 24-Stunden-Licht bringt beim Broiler (BUCKLAND et al., 1973; BUCKLAND et al., 1975), nicht dagegen beim Truthahn eine Reduktion von Beinabnormalitäten durch Steigerung der Bewegungsaktivität (WILSON et al., 1984).

Bei beiden Geschlechtern treten die gleichen Beinabnormalitäten auf. Es besteht keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Beinschwäche und dem Körpergewicht. Hähne erkranken jedoch weit häufiger als Hennen (BUFFINGTON et al., 1975). Hier muß jedoch auch das geringere Schlachttalter der weiblichen Tiere berücksichtigt werden.

2.5.4 Wachstumsgeschwindigkeit und Futterzusammensetzung

Über den Zusammenhang von Wachstumsgeschwindigkeit und Beinschwäche finden sich in der Literatur oft widersprüchliche Angaben. Schwere Linien zeigen häufiger abnorme Knorpelläsionen in der Tibia als leichte Linien (STEINKE, 1971). Restriktiv gefütterte Masttiere zeigen die gleiche Häufigkeit von Beinabnormalitäten wie Tiere, die ad libitum gefüttert werden (ADAMS and STADELMANN, 1978). Überhöhter Proteingehalt in der Ration

ergibt mehr Beinkrankheiten bei erniedrigter Knochenasche und unveränderter Gewichtszunahme. Der hohe Proteingehalt beeinflusst über eine metabolische Acidose die Skelettentwicklung bei jungen heranwachsenden Tieren (STEVENS and SALMON, 1988). Die metabolische Acidose steigert die Häufigkeit der Tibia-Dyschondroplasie (VELTEMANN and JENSEN, 1979) und der Knorpelunregelmäßigkeiten (SAUVEUR and MORGIN, 1974). Als Pathogenese diskutieren diese Autoren Störungen in der Vitamin D₃-Metabolisierung. SAUVEUR et al. (1977) betonen, daß chronisch metabolische Acidose den renalen Metabolismus des Vitamin D₃ verändert.

Nicht nur die Futterzusammensetzung, sondern auch die Reinheit des Futters ist entscheidend für die Verhütung von Krankheiten. Bei Zugabe von 4 ppm Ochratoxin A zum Futter entsteht neben Skelettveränderungen (Osteoporose) auch generell eine Schwächung und Entkräftung der Tiere. Als Pathogenese wird die direkt toxische Wirkung dieses Mykotoxins auf die Osteoblasten diskutiert (DUFF et al., 1987 a). Roggen im Futter von Puten erzeugt trotz ausreichendem Calcium, Phosphat und Vitamin D₃ Rachitis-symptome (MACAULIFFE et al., 1976 a; MACAULIFFE et al., 1976 b). Der rachitogene Effekt wird einem Faktor im Roggen zugeschrieben, der die Vitamin D₃-Absorption unterdrückt. Dieser Effekt kann durch Ultraviolett-Bestrahlung der Tiere, durch Wasserextraktion und Säureautoklavierung des Roggens ausgeschaltet werden (ANTONIOU et al., 1980). MARQUARD et al. (1979) vermuten, daß dieser Faktor ein Pentosan ist, welches die Absorption von Fett, Eiweiß, Calcium und Vitamin D₃ beeinflusst.

Vitamin A und Vitamin D wirken antagonistisch. Als Ort der Pathogenese wird die Leber als größtes Vitamin A-Speicherorgan und als Hauptorgan der 25-Hydroxylase diskutiert. Weiterhin ist die Niere Speicherorgan von Vitamin A, Ausscheidungsorgan der Vitamin A-Metaboliten und gleichzeitig Ort der 1-Hydroxylase im Vitamin D₃-Stoffwechsel (METZ et al., 1985). Einen Antagonismus in der Absorption der beiden fettlöslichen Vitamine diskutieren STEVENS and BLAIR (1983).

2.5.5 Calcium und Phosphat in der Ration

Auf prophylaktische und therapeutische Effekte verschiedener Gehalte von Calcium, Phosphat und Vitamin D₃ wurde bereits in den Ausführungen über die verschiedenen Erkrankungen eingegangen. Die Empfehlungen der einzelnen Autoren divergieren sehr und widersprechen sich teilweise sogar (SCHWARZ, 1981). Die biologische Wertigkeit bei jungen Hähnen beträgt bei Dicalciumphosphat (18,5 % P) 88 %, bei deflouriertem Phosphat (18,5 % P) 75 % im Vergleich zu Monocalciumphosphat (21 % P), welches mit 100 % festgelegt wurde (POTCHANAKORN and POTTER, 1987).

HURWITZ et al. (1978) vermuten eine fehlende Anpassungsfähigkeit des Phosphat-Transportmechanismus bei der Änderung des Phosphatbedarfs junger Puten. Die Phosphatretention und die Knochenasche steigen mit zunehmendem Phosphatgehalt bis zu 0,8 % in der Ration. Zuviel an absorbiertem Phosphat wird über die Niere ausgeschieden. Die Erhöhung der Calciumaufnahme senkt die Phosphatabsorption (HURWITZ et al., 1978). Bei Rationen mit hohem Phosphatgehalt (0,9 %) in den ersten 8 Lebenswochen treten bis zur 20. Lebenswoche weniger Beinprobleme auf im Vergleich zum niedrigen Phosphatgehalt (0,65 %) (JENSEN, 1968).

2.6 Vitamin D₃

2.6.1 Stoffwechsel

Der Bedarf des Organismus an Vitamin D₃ kann entweder durch die Nahrung oder über die Eigensynthese im Stratum spinosum der Haut gedeckt werden. In der modernen Geflügelmast mit ganzjähriger Stallhaltung fehlt die notwendige ultraviolette Lichteinstrahlung für die Eigensynthese, und somit wird Cholecalciferol zum essentiellen Nahrungsbestandteil. Zusammen mit anderen fettlöslichen Substanzen wird Vitamin D₃ im Dünndarm absorbiert, in Chylomikronen inkorporiert und über das Pfortadersystem zur Leber transportiert (DeLUCA and SCHNOES, 1983). In Mitochondrien und Mikrosomen der Leberzellen wird Vitamin D₃ am C25-Kohlenstoffatom

durch die 25-Hydroxylase hydroxyliert (FRASER, 1980). Der dabei entstehende Metabolit $25(\text{OH})\text{D}_3$ wird an einem Vitamin-D-bindenden Protein (DBP) gebunden und zur Niere transportiert. Letztere stellt einen wichtigen Verzweigungspunkt im Vitamin-D-Stoffwechsel dar. Hier wird eine Vielzahl von Vitamin D_3 -Metaboliten gebildet, von denen das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ der wichtigste ist (BROMMAGE and DeLUCA, 1985). Der entscheidende Metabolisierungsschritt zu der biologisch aktiven Form des Vitamin D_3 , dem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ist die 1-Hydroxylierung, die durch das Enzymsystem $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -Hydroxylase katalysiert wird (DeLUCA, 1980).

Ein weiterer Metabolit ist das $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, das durch die renale $25(\text{OH})\text{D}_3$ -24-Hydroxylase gebildet wird. Die genaue Bedeutung von $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist noch immer umstritten, doch finden sich extrarenale Aktivitäten der $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -24-Hydroxylase in zahlreichen Geweben, so im Knorpel und Knochen (GARABEDIAN et al., 1978; BAYLINK et al., 1982) und in der Darmmucosa (KUMAR et al., 1978).

Die intestinale 24-Hydroxylase scheint $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ als Substrat zu bevorzugen, so daß die Umwandlung zu dem weniger aktiven Vitamin- D_3 -Metaboliten $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ eine physiologische Kontrollfunktion am Zielorgan Darm darstellen könnte (KUMAR et al., 1978). Auch in der Niere ist der Syntheseweg von $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ bekannt. Hier dient $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bzw. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ als Substrat (HOLICK et al., 1973).

Neben $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $24,25,(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $1,24,25,(\text{OH})_3\text{D}_3$ sind noch über 30 weitere Vitamin-D-Metaboliten bekannt, bei denen es sich jedoch vorwiegend um Abbauprodukte handeln dürfte (HENRY and NORMAN, 1984).

2.6.2 Regulation

Die biologisch aktive Form des Vitamin D_3 , das $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, besitzt hormonähnliche Wirkung und setzt somit eine fein abgestufte Regulation voraus. Die beiden Hydroxylierungsschritte in Leber und Niere bieten dafür Angriffspunkte.

Die Regulation der 25-Hydroxylase in der Leber ist noch nicht genau geklärt. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ soll eine hemmende Wirkung auf dieses Enzymsystem haben (BELL et al., 1984). FRASER (1981) beschreibt, daß die Bildung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ hauptsächlich von der Cholecalciferolaufnahme in der Leber abhängig ist.

Die Regulation der 1α -Hydroxylase erfolgt durch den Calcium und Phosphatgehalt des Blutes, den Parathormonspiegel und durch die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration (DeLUCA and SCHNOES, 1983). Ein niedriger Calciumspiegel im Blut stimuliert über eine erhöhte Parathormonproduktion der Nebenschilddrüse die 1α -Hydroxylase (DeLUCA, 1974). Ein zweiter wichtiger Stimulus für dieses Enzym ist ein niedriger Phosphatspiegel (PARSONS, 1978). Umgekehrt bewirken hohe Blutwerte von Calcium, Phosphat und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowie ein niedriger Parathormonspiegel eine Hemmung der 1α -Hydroxylase.

Die Synthese des Metaboliten $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ durch die renale 24-Hydroxylase scheint von denselben Faktoren reguliert zu werden wie die Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, allerdings in umgekehrter Richtung. Niedrige Werte von Serumcalcium und dadurch erhöhte Parathormonausschüttung hemmen die Aktivität der 24-Hydroxylase (TANKA et al., 1975), während Hyperphosphatämie (PARSONS, 1978), niedrige Parathormonspiegel und steigende $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Serumkonzentrationen dieses Enzym aktivieren (TANKA et al., 1975).

Die Umwandlung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zum weniger aktiven Metaboliten $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ durch die intestinale 24-Hydroxylase könnte eine Kontrollfunktion am Zielorgan Darm darstellen (KUMAR et al., 1978).

2.6.3 Wirkung auf den Knochen

Die Vitamin D-Wirkung auf die Knochenmineralisierung kann lediglich indirekt in einer adäquaten Bereitstellung von Calcium und Phosphat bestehen (KANIS et al., 1988). Von entscheidender

Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Calcium und Phosphat-homöostase sowie für die Skelettmineralisierung ist der dihydroxylierte Metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vermag bei rachitischen Küken sowohl die Aktivität der Alkalischen Phosphatase zu senken, als auch die Bindungsaktivität des intestinalen CaBP zu steigern, während beim Metaboliten $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in alleiniger Applikation dies nicht festgestellt werden kann. Die Kombination dieser beiden Metaboliten zeigten einen stark synergistischen Effekt (RAMBECK and ZUCKER, 1985). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ in alleiniger Applikation steigern sowohl die Bindungsaktivität des intestinalen CaBP als auch die relative Knochenasche im prophylaktischen Kükentest. Bei der Kombination beider Metaboliten kann ein überadditiver Effekt festgestellt werden. Da dieser überadditive Effekt auf die Calciumabsorption und auf die Knochenformation beschränkt ist, während die Knochenmobilisation unberührt bleibt, kann die kombinierte Gabe dieser Metaboliten die Calciumbilanz des Knochens verbessern (RAMBECK et al., 1988).

Der Metabolit $25(\text{OH})\text{D}_3$ vermag bei jungen Truthühnern mit Field rickets, einer Vitamin D_3 -resistenten Erkrankung junger Puten mit rachitisähnlichen Erscheinungen, eine rasche Knochenmineralisation zu induzieren (HURWITZ and BAR, 1981). WEISER et al. (1988) untersuchten Ascorbinsäure als Faktor des Hydroxylierungssystems bei der Umwandlung von Vitamin D_3 in seine Metaboliten. Sie fanden eine Stimulation der Wirkung von Vitamin D_3 und von $25(\text{OH})\text{D}_3$ durch den Zusatz von Ascorbinsäure im prophylaktischen Kükentest. Durch die Zusätze von Vitamin C war die Bindungsaktivität des intestinalen CaBP, das Gewicht der Zehenknochen, die Tibiallänge und deren Breaking strength erhöht, während das Serumcalcium nahezu unverändert blieb. Dies zeigt eine deutlich verbesserte Calciumbilanz. Vitamin C wirkt auch im Aufbau der organischen Knochenmatrix in Form von Steigerung der Kollagensynthese, Stimulation der Lysin und Prolin-Hydroxylierung und durch die Beteiligung bei der Querverbindung von Fibrillen und deren Stabilisation. Das unveränderte Verhältnis

von organischer zu anorganischer Substanz im Knochen bei gleichzeitig gesteigertem Knochengewicht zeigt Effekte in beiden Bereichen (WEISER et al., 1988).

3 Problemstellung

Im Jahre 1963 begann ein Landwirt in Großhöhenrain zunächst in bescheidenem Maße die Truthahnmast. Schon im Jahre 1969 wurden 25 000 Truthühner vermarktet, und 14 weitere Landwirte, die von Rinderzüchtern zu Putenmästern wurden, gründeten eine Erzeugergemeinschaft. 1975 wurden bereits 300 000 Tiere vermarktet. Im Jahre 1977 wurde der Betrieb mit 10 Mio DM erweitert und 1980 mit 20 anliegenden Landwirten eine neue Erzeugergemeinschaft gegründet. Die Bauern verpflichten sich, die Tiere exakt nach den Haltungs-, Fütterungs-, Hygiene und Qualitätsvorschriften zu mästen und die vereinbarte Tierzahl zu einem bestimmten Zeitpunkt zu liefern. Im Gegenzug verpflichtet sich der Betrieb, die entsprechende Tierzahl zum abgesprochenen Preis abzunehmen. Nach diesem Prinzip der gegenseitigen Verpflichtung und Abhängigkeit konnte das mit Abstand größte Truthahnmastzentrum Bayerns entstehen. Seit 1980 sind 15 Mäster zu insgesamt 25 % an dem jetzigen Unternehmen, Firma Höhenrainer Truthahn-Delikatessen Georg Lechner GmbH & Co KG, Großhöhenrain, beteiligt. Das Eigenkapital dieses vor 26 Jahren gegründeten Unternehmens wird 1988 mit 4 Mio DM angegeben. Das Anlagevermögen beläuft sich auf 30 Mio DM. 1988 hatte diese Erzeugergemeinschaft mit 260 Mitarbeitern und 70 Mio DM Umsatz 90 % Schlachtanteil in Bayern. Trotz einer eigenen Kläranlage mit 7 000 Einwohner-Gleichwerten kann

das Unternehmen aus Umweltgründen nicht mehr expandieren (HEINE, 1988). Die Mastbetriebe dieses Erzeugerkreises werden durch den Tiergesundheitsdienst Grub tierärztlich betreut.

Die Beinschwäche, besonders die der schweren Hähne, ist hier, wie überall in der modernen Truthahnschnellmast, ein großes und noch immer ungelöstes Problem. Der hohe Zusatz von 4 000 IE Vitamin D₃ zum Alleinfutter dieser Tiere vermag nicht das Auftreten dieser Krankheit zu verhindern. Aus der Humanmedizin sind Defekte bei der Umwandlung dieses Vitamins in seine stoffwechselaktiven Formen bekannt. Auch bei jungen Truthühnern wird in der Literatur eine Vitamin D₃-resistente Form der Beinschwäche diskutiert. Es sollte nun geklärt werden, ob die hier vorliegende Form der Beinschwäche eine Folge unzureichender Hydroxylierung des Vitamins D₃ zu seinen aktiven Metaboliten darstellt, und ob diese Erkrankung mit den Vitamin D-Metaboliten therapiert werden kann.

4 Eigene Untersuchungen

Die Wirkung der Vitamin D₃-Metaboliten 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,24,25(OH)₃D₃, 25(OH)D₃ sowie Kombinationen von 1,25(OH)₂D₃ mit 24,25(OH)₂D₃, 1,25(OH)₂D₃ mit 1,24,25(OH)₃D₃ und 24,25(OH)₂D₃ mit Vitamin C wurden an beinschwachen Truthähnen getestet. In vier Versuchsreihen wurde die therapeutische Wirkung der Vitamin D-Metaboliten mit Hilfe folgender Parameter untersucht: Serumcalcium, Serumphosphat, Aktivität der Alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, klinische Beurteilung, relativer Knochenaschegehalt der Phalanx media et -distalis der Mittelzehe, sowie die Bindungsaktivität des CaBP.

4.1 Patienten

In allen 4 Therapieversuchen wurden beinschwache männliche Tiere der Mastlinie "Big 6" eingesetzt. Die Tiere wurden von einem der Truthahnmastbetriebe im Raum Großhöhenrain gekauft, sobald dort einige Tiere das Beinschwächesyndrom zeigten. Dies erklärt das unterschiedliche Alter der Patienten in den einzelnen Versuchen. Beim Therapieversuch I waren die Tiere zu Versuchsbeginn bereits in der 19. Mastwoche, während der Therapieversuch II schon in der 13. Mastwoche begonnen wurde. Das Alter der Patienten bei Versuchsbeginn im Therapieversuch III mit 17 Wochen und bei Therapieversuch IV mit 16 Wochen lag zwischen dem der ersten 2 Therapieversuche. Bei jedem Versuch wurden 24 beinschwache Tiere und 6 gesunde Kontrolltiere untersucht. Alle 30 Tiere eines Versuches stammten immer aus nur einer Herde eines Mastbetriebes und hatten somit Zeit ihres Lebens die gleichen Umweltbedingungen. Es wurden immer nur männliche Tiere eingesetzt, da weibliche Tiere von dieser Krankheit - falls überhaupt - nur leicht befallen werden.

4.2 Tierhaltung

Die Therapieversuche wurden in einem 28 m² großen fensterlosen Stall durchgeführt. Die Beleuchtung mittels 5 Leuchtsoffröhren ohne UV-Anteil verhinderte eine Eigensynthese von Vitamin D₃. Durch ein Lichtprogramm wurde der Stall 15 Stunden pro Tag beleuchtet. Alle 30 Tiere wurden als gemeinsame Herde in Bodenhaltung mit Stroh-Dauerstreu gehalten. Zur Geruchsbindung und zur Gewährung eines trockenen sauberen Untergrundes wurde zweimal wöchentlich frisches Stroh auf die vorhandene Strohmatten gestreut.

Die Fütterung erfolgte ad libitum aus 4 Rundtrögen, die an der Decke aufgehängt waren, um eine Troghöhe von 30 bis 40 cm über dem Boden zu gewährleisten. Die Tröge waren gleichmäßig im Raum verteilt, so daß auch stark beinschwache Patienten ohne größeren Aufwand den Futterplatz erreichen konnten. Das Tränken erfolgte mittels einer automatischen Selbsttränke, die gegenüber den Stülptränken den Vorteil hat, daß ständig frisches Wasser nachfließt. 2 runde Stülptränken mit je 10 l Fassungsvermögen wurden zusätzlich so angebracht, daß die Wasserstellen im Raum gleichmäßig verteilt waren. Hier galt die gleiche Überlegung wie bei der Verteilung der Futtertröge. Die Stülptränken wurden täglich mit frischem Wasser gefüllt.

4.3 Versuchsdurchführung

Im Mastbetrieb wurden 24 beinschwache Tiere ausgemustert und gemeinsam mit 6 gesunden Kontrolltieren in den Institutsstall verbracht. Nach 2 Tagen Eingewöhnungszeit wurden die Truthähne mit Geflügelmarken versehen, gewogen, und die erste Blutprobe entnommen. Neben der gesunden Kontrollgruppe wurden 4 beinschwache Gruppen zu je 6 Patienten gebildet. Im Therapieversuch I wurden die Tiere zu den einzelnen Gruppen so zugeteilt, daß bei Versuchsbeginn jede Gruppe die gleiche Durchschnittsnote der klinischen Beurteilung hatte. Die beinschwachen Tiere der nachfolgenden 3 Therapieversuche wurden so aufgeteilt, daß sowohl das

Anfangskörpergewicht der Gruppen, als auch die Gewichtsverteilung innerhalb der Gruppen möglichst identisch war. Es wurde Alleinfuttermittel für Masttruthühner nach Tabelle 1 bis 3 verabreicht.

Jeden zweiten Tag wurden die Vitamin D-Metaboliten bzw. die Ascorbinsäure mittels einer Knopfkanüle per os verabreicht. Bei Versuchsbeginn (Tag 0), zu Versuchsmittle (Tag 21) und am Versuchsende (Tag 42) wurden Blutproben entnommen, die Tiere gewogen und klinisch beurteilt. Am Versuchsende wurden die Tiere zur Fa. FLORIAN LECHNER "Höhenrainer Truthahn-Delikatessen" transportiert, wo sie freundlicherweise geschlachtet wurden. Hier wurde zugleich der absteigende Ast des Duodenums für die CaBP-Bestimmung sowie die rechte Mittelzehe für die Bestimmung der Knochenasche entnommen.

Tabelle 1

Futterzusammensetzung

Alleinfuttermittel für Masttruthühner III (Endmast)

Komponente	%
Weizen	50,66
Weizenmehl 2000	14,00
Sojaextraktionsschrot, dampferhitzt	11,50
Mais	5,00
Maiskleberfutter (Maisarin)	5,00
Luzernegrasgrünmehl	3,00
Vormischung	2,97
Fleischknochenmehl	2,00
Zuckerrübenmelasse	2,00
Fischmehl	1,60
Futteröl	1,10
Tiermehl	1,00
Natriumchlorid	0,14
Methionin	0.03
Gesamt	100.00

Tabelle 2

Gehalt an Inhaltstoffen

Alleinfuttermittel für Masttruthühner III (Endmast)

Komponenten	%
Rohprotein	18.00
Rohasche	7.00
Rohfaser	4,50
Rohfett	3,50
Calcium	1,20
Phosphat	0,70
Natrium	0.12
Methionin	0.30

Tabelle 3

Zusatzstoffe je kg Futtermittel

Alleinfuttermittel für Masttruthühner III (Endmast)

Komponenten	Mengen
Vitamin A	20 000 IE
Vitamin D	4 000 IE
Dimetridazol	200 mg
Vitamin E	40 mg
Flavophospholipol	10 mg

4.4 Metabolitenzubereitung und -verabreichung

Die Metaboliten, die uns die Fa. Hoffmann-La Roche, AG Basel, freundlicherweise zur Verfügung stellte, wurden in einem Propandiol-Äthanolgemisch (9:1) so gelöst, daß die Tagesdosis pro Tier immer in 0,5 ml des Gemisches enthalten war. Mit Ascorbinsäure und 0,5 ml destilliertem Wasser als Lösungsmittel wurde in gleicher Weise verfahren. Die Mischung der Metaboliten bzw. der Ascorbinsäure erfolgte pro Versuch 3mal für jeweils 14 Tage. Anschließend wurden sie in lichtgeschützte Flaschen verbracht und im Kühlschrank bei 8 °C aufbewahrt.

Verabreicht wurden die Metaboliten bzw. die Ascorbinsäure alle 2 Tage. 1 ml des Gemisches (doppelte Tagesdosis) wurde jedem Tier mittels einer Knopfkanüle tief in den Schnabel gegeben. Die Tiere schluckten es problemlos und ohne Anzeichen von Abneigung.

4.5 Probenentnahme und Bestimmungsmethoden

1. Gewichtszunahme

Die Tiere wurden am Versuchsbeginn, zur Versuchsmitte und am Versuchsende gewogen.

2. Serumgewinnung

Die Entnahme von ca. 12 ml Blut erfolgte aus der Flügelvene zu Versuchsbeginn (Tag 0), zu Versuchsmitte (Tag 21) und am Versuchsende (Tag 42). Das Blut wurde in Serumröhrchen mit Granulat als Zentrifugierhilfe aufgefangen und anschließend nach 2 Stunden Wartezeit 10 min lang bei 1 200 g zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde in Plastikröhrchen abdekantiert und bei -18 °C eingefroren.

3. Klinische Beurteilung

Die klinische Beurteilung erfolgte zu Versuchsbeginn, Versuchsmitte und Versuchsende. Es wurden Noten von 1 bis 5 und Zwischennoten vergeben. Mit Note 1 wurden völlig gesunde Tiere bewertet, Note 2 wurde an Tiere vergeben, die bei guter Geh und Stehfähig-

keit eine einseitige oder beidseitige Valgus oder Varus-Deformität und/oder verdickte Sprunggelenke zeigten. Tiere mit mäßiger Geh-, aber noch guter Stehfähigkeit, mit beidseitiger, wenn auch nicht gleichmäßig stark ausgebildeter Valgus oder Varus-Deformität und verdickten Sprunggelenken wurden mit Note 3 bewertet. Die Note 4 bekamen Tiere, die noch mäßig geh und stehfähig waren, und die Note 5 wurde an Tiere vergeben, die sich nur mit Mühe und unter Zuhilfenahme der Flügel zur Balance fortbewegen konnten.

4. Bestimmung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase wurde mit Hilfe eines Testkits der Firma SIGMA, chemical company, technical No. 246 bestimmt.

5. Bestimmung des Serumcalciums

Mit einem Dual Diluter wurden die Serumproben 1 : 21 mit einer 5 %igen Lithiumchloridlösung verdünnt. Dieses Gemisch wurde 5 min lang bei 1 200 g zentrifugiert, damit sich etwa ausgefallenes Gelee am Boden des Reagenzglases absetzte und somit nicht das Ansaugsieb des Flammenphotometers verstopfte. Die Calciumbestimmung wurde dann mit einem Eppendorf Flammenphotometer durchgeführt.

6. Bestimmung des Serumphosphats

Die Bestimmung von Serumphosphat wurde nach der Anleitung der Testkombination "Phosphor" (Fa. Boehringer, Mannheim, Best.-Nr. 124 974) in Doppelansätzen durchgeführt. 0,1 ml Serum wurden mit 2 ml 0,6 N Trichloressigsäure zur Eiweißfällung versetzt. Nach 10 min wurden die Proben bei 1 200 g 10 min lang zentrifugiert, und vom Überstand 1 ml abpipettiert. Dem wurden je 1 ml Ammoniumvanadat (21 mol/l in 0,28 N Salpetersäure) und 1 ml Ammoniummolybdat (40 mol/l in 2,5 N Schwefelsäure) zugesetzt. Die Messung der Extinktion erfolgte am Photometer bei einer Wellenlänge von 366 nm. Die Extinktion des Blindwertes (1 ml Ammoniumvanadat + 1 ml Ammoniummolybdat + 1 ml 0,6 N Trichloressigsäure) wurde vom Meßwert subtrahiert. Die Differenz wurde nun auf den Standard, 0,5 mg Phosphat/100 ml bei einer Extinktion von $E = 0,34$ bezogen.

7. Bestimmung der Knochenasche

Bei Versuchsende wurde vom Schlachtkörper die Phalanx media und distalis der rechten Mittelzehe entfernt und bei -18°C eingefroren. Später wurden die Phalangen aufgetaut und 1 Stunde lang in Wasser gekocht. Jetzt konnten die 2 Knöchelchen mühelos von dem anhaftenden Weichteilgewebe befreit werden. Nach sorgfältigem Freipräparieren wurden die 2 Zehenknochen in einen Porzellantiegel mit bekanntem Gewicht verbracht. Die so behandelten Proben wurden nun 48 Stunden im Trockenschrank bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, im Exsikkator abgekühlt, und anschließend das Trockengewicht bestimmt. Nun wurden die Proben in den Muffelofen gegeben und 48 Stunden lang bei 650°C verascht. Die Porzellantiegel samt Knochenasche wurden wiederum im Exsikkator abgekühlt und gewogen. Das Gewicht der Knochenasche wurde auf das Trockengewicht bezogen und ergab so den prozentualen Anteil der Knochenasche am Trockengewicht.

8. Bestimmung der Aktivität des CaBP

Die Herstellung des Schleimhauthomogenats erfolgte nach der von CORRADINO and WASSERMAN (1971) beschriebenen Methode. Im Trutzhahnschlachthof der Fa. FLORIAN LECHNER in Höhenrain wurden die Tiere am Band geschlachtet. 15 min nach dem Töten der Tiere durch Blutentzug wurden die Geschlinge vom Schlachtkörper entfernt. Der absteigende Ast des Duodenums wurde entnommen und mit eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung gespült. Jedes Darmstück wurde zusammen mit eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung in ein Reagenzglas verbracht und sofort unter Eiskühlung zur Weiterbehandlung nach München ins Institutslabor transportiert. Zwischen der Entnahme der Geschlinge vom Tierkörper und der Weiterverarbeitung der Duodenalschleimhaut im Labor lagen etwa 1,5 Stunden.

Das Duodenum wurde entlang des Gekröseansatzes aufgetrennt. Die Mucosa wurde mit Hilfe eines Objektträgers abgeschabt, sofort gewogen und im Verhältnis 1:7 mit kalter Trispufferlösung ($0,2\text{ Mol/l}$, pH 7,4) versetzt. Homogenisiert wurde mit einem Potter-Elektrjin-Homogenisator mit Teflonpistill. Das so hergestellte Homogenat wurde 20 min bei 38 000 g und einer Temperatur von 3°C

zentrifugiert, der Überstand bei 60 °C 12 min lang inkubiert und anschließend nochmals 10 min mit 1 200 g zentrifugiert. Durch diese Behandlung erfolgte die Abtrennung des hitzestabilen CaBP von sämtlichen hitzelabilen Proteinen. Das hitzestabile CaBP blieb im klaren Überstand zurück und wurde bis zur weiteren Verarbeitung bei -30 °C tiefgefroren. Die Bindungsaktivität des CaBP wurde nach der modifizierten Methode von WASSERMAN and TAYLOR (1966) bestimmt. Hier macht man sich die Calciumbindungsfähigkeit des CaBP zunutze. Das CaBP konkurriert hierbei mit dem Kationenaustauscherharz (Chelex 100, Bio Rad Laboratories, 200 - 400 mesh) um eine zugegebene Menge radioaktiven Calciums (^{45}Ca). 1 ml Homogenat wurde mit 0,5 ml einer Chelex-Trispuffersuspension (0,18 g Chelex/ml Trispuffer) kurz durchmischt und anschließend mit 0,1 ml einer $^{45}\text{CaCl}_2$ -Lösung (Amersham, 1 mCi/300 ml Trispuffer) versetzt. Auf dem Vortexgerät erfolgte 15 sec lang eine intensive Durchmischung der Probe. Das Abtrennen des Kationenaustauschers erfolgte durch 10 minütiges Zentrifugieren bei 1 600 g. In Zählerfläschchen (Unisolve I, Zinsser) wurden 10 ml Scintillationsflüssigkeit gefüllt. Vom Überstand der Probe wurden nun 0,2 ml in das Zählerfläschchen abpipettiert und der Anteil radioaktiven Calciums im Überstand in einem Flüssigkeits-scintillationszähler gemessen (Packard, Tri-Carb, Mod. 3385 bzw. 3255). Um die der Probe insgesamt zugesetzte Radioaktivität zu bestimmen, wurden 0,1 ml $^{45}\text{CaCl}_2$ und 0,1 ml Aqua dest. in ein mit 10 ml Scintillationsflüssigkeit gefülltes Zählerfläschchen gegeben. Dies wurde dreifach durchgeführt unter Bildung des Mittelwertes aus den 3 Messwerten. Alle Proben mit Homogenat wurden im Doppelansatz durchgeführt, wobei aus diesen Meßwerten ein Mittelwert gebildet wurde. Nach TAYLOR and WASSERMAN (1967) wird die spezifische Aktivität in Prozent des $^{45}\text{Calciums}$ im Überstand, relativ zur Gesamtradioaktivität angegeben. Diese so errechnete spezifische Aktivität wurde nun auf das Gesamtprotein der Probe bezogen. Die Konzentrationbestimmung des Gesamtproteins im Homogenat erfolgte nach der von LOWRY (1951) beschriebenen Methode bestimmt. Auch hier wurden die Bestimmungen im Doppelansatz durchgeführt, wobei aus deren Meßwerten ein Mittelwert errechnet wurde.

9. Bestimmung der Vitamin D-Metaboliten im Serum

Sofort nach der Serumgewinnung, also noch vor dem Einfrieren der Proben, wurden bei der letzten Blutentnahme im Therapieversuch II Gruppenpools zu je 6 mal 0,3 ml Serum gebildet und bei -20 °C eingefroren. Im gefrorenen Zustand wurden diese an die Fa. Hoffmann-La Roche, AG Basel, geschickt. Frau U. HENNES vom dortigen Hormonanalytischen Labor führte die Bestimmung der Vitamin D-Metaboliten freundlicherweise für uns durch.

5 Ergebnisse

5.1 Therapieversuch I

Im ersten Versuch wurde untersucht, ob labordiagnostisch meßbare Unterschiede zwischen gesunden und beinschwachen Tieren vorhanden sind. Die therapeutische Wirkung der alleinigen Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und der Kombination beider Metaboliten wurde getestet. Die Tiere waren bei Versuchsbeginn bereits in der 19. Mastwoche. Dies war die älteste Gruppe in den 4 Versuchsreihen.

Gruppeneinteilung: (n = 6)

Gruppe	Metaboliten pro Tier und Tag
1	gesunde Kontrollgruppe
2	kranke Kontrollgruppe
3	$0,1 \mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
4	$1,0 \mu\text{g } 24,25,(\text{OH})_2\text{D}_3$
5	$0,1 \mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 1,0 \mu\text{g } 24,25,(\text{OH})_2\text{D}_3$

1. Serumcalcium: (Tab. 4)

Sowohl bei Therapiebeginn, als auch bei Therapiemitte (Tag 21) waren die Serumcalciumwerte bei den kranken Kontrolltieren und bei allen 3 Therapiegruppen höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Versuchsende waren die Werte der kranken Kontrollgruppe deutlich höher, die der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppen leicht über dem Wert der gesunden Tiere, während der Serumcalciumwert der Kombinationsgruppe leicht unter dem der gesunden Gruppe lag. Die Serumkonzentration der Kombinationsgruppe ist während der Therapie am deutlichsten gesunken - sie erreichte jedoch erst am Versuchsende die konstant niedrigen Werte der gesunden Kontrollgruppe.

Tabelle 4

Serumcalcium: mmol/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	2,3	0,14	2,2	0,31	2,2	0,22
2	2,8	0,43	2,6	0,37	2,7	0,36
3	3,0	0,36	2,3	0,35	2,5	0,20
4	2,9	0,39	2,5	0,37	2,3	0,31
5	2,8	0,21	2,5	0,23	2,2	0,26

2. Serumphosphat: (Tab. 5)

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren die Serumphosphatwerte zu Versuchsbeginn bei den beinschwachen Gruppen erniedrigt. Im Verlauf des Versuches war bei der gesunden Kontrollgruppe ein deutlicher Abfall zu verzeichnen, während die Werte der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe stetig anstiegen.

Tabelle 5

Serumphosphat: mg/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	5,9	0,85	5,1	0,74	5,0	0,35
2	5,6	0,54	5,5	0,32	5,8	0,63
3	5,1	0,70	5,5	0,39	5,8	0,28
4	5,4	0,56	5,7	0,77	5,2	0,85
5	5,9	0,66	6,4	0,34	5,1	0,70

3. Aktivität der Alkalischen Phosphatase: (Tab. 6)

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase im Serum sank während des Therapieversuches bei allen Gruppen. Abgesehen von dem unerklärlich hohen Anfangswert der gesunden Kontrollgruppe lagen die Werte der unbehandelten Gruppen niedriger als die der Therapiegruppen.

Tabelle 6

Alkalische Phosphatase: U/l Serum

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	574	85	355	102	322	51
2	379	100	335	102	322	114
3	453	62	442	32	377	66
4	655	101	485	77	394	121
5	373	79	357	79	390	115

4. Klinische Beurteilung: (Tab. 7)

Bei den Therapiegruppen, die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sowohl allein, als auch in Kombination appliziert bekamen, konnte im Vergleich zu den restlichen kranken Gruppen keine Verschlechterung der klinischen Symptome festgestellt werden.

Tabelle 7

Klinische Beurteilung: Note

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0
2	2,5	0,5	3,1	0,7	3,5	0,5
3	2,5	0,8	2,5	1,0	2,6	1,0
4	2,5	0,3	3,3	0,6	3,4	1,1
5	2,5	0,5	2,7	1,2	2,5	1,2

5. Relative Knochenasche:

Die Knochenaschebestimmung in diesem Versuch wurde an einem Diaphysenteil der Tibia, 7 bis 9 cm distal von deren Proximalende durchgeführt, und nicht, wie in den darauffolgenden Versuchen, an Zehenknochen der rechten Mittelzehe. Diese Werte streuten, vermutlich aufgrund des sehr unterschiedlichen Anteils an Fettmark, extrem und waren somit nicht auswertbar.

6. Gewichtsentwicklung: (Tab. 8)

Die Gewichtszunahmen der gesunden Kontrollgruppe und die der Gruppen, die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ appliziert bekamen, waren im Vergleich zu den verbleibenden zwei Gruppen deutlich besser.

Tabelle 8

Gewichtsentwicklung: kg

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	15,9	1,7	18,6	1,5	21,3	1,4
2	12,8	1,7	14,0	2,2	15,8	2,0
3	14,1	2,2	16,5	2,4	19,3	2,4
4	15,3	1,8	16,5	1,4	17,6	2,1
5	13,8	2,0	15,7	2,8	18,2	2,9

7.CaBP: (Tab. 9)

Beim 1. Therapieversuch wurde nur bei 3 Gruppen das CaBP bestimmt, um zu testen, ob das Verfahren auf Mastputen anwendbar ist. Die gesunde Kontrollgruppe lag hier deutlich niedriger als die kranken Gruppen; allerdings wurden pro Gruppe nur 3 Tiere untersucht.

Tabelle 9

CaBP: spez. Aktivität, bezogen auf Gesamtprotein

Gruppe	x	±s	(n = 3)
1	0,14	0,02	
2	0,33	0,04	
5	0,29	0,06	

5.2 Therapieversuch II

Beim vorhergehenden Therapieversuch war der klinische Verlauf bei den Therapiegruppen mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und der Kombinationsgruppe $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ am besten. In diesem Versuch sollte nun geklärt werden, ob mit der fünffach höheren Dosierung das gewiß auch subjektive Ergebnis der klinischen Beurteilung durch andere Parameter des Calciumstoffwechsels bestätigt wird. Die Patienten waren zu Versuchsbeginn in der 13. Mastwoche und somit die jüngste getestete Herde.

Gruppeneinteilung: (n = 6)

Gruppe	Metaboliten pro Tier und Tag
1	gesunde Kontrollgruppe
2	kranke Kontrollgruppe
3	$0,5 \mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
4	$0,5 \mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 5,0 \mu\text{g } 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
5	$0,5 \mu\text{g } 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 0,5 \mu\text{g } 1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$

1. Serumcalcium: (Tab. 10)

Wie im oben beschriebenen Versuch waren die Werte der beinschwachen Tiere erhöht. Die einzelnen Therapiegruppen unterschieden sich nur unwesentlich, lediglich die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe wies zu Versuchsende höhere Werte auf.

Tabelle 10

Serumcalcium: mmol/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	2,7	0,41	2,6	0,21	2,6	0,34
2	3,1	0,34	2,9	0,26	2,8	0,13
3	3,0	0,36	2,9	0,26	3,0	0,21
4	2,9	0,44	2,9	0,26	2,8	0,11
5	2,9	0,42	2,9	0,26	2,8	0,23

2. Serumphosphat: (Tab. 11)

Bei allen 3 Therapiegruppen war ein klarer Anstieg des Serumphosphats zu verzeichnen. Dies war bei der Kombination $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ am deutlichsten.

Tabelle 11

Serumphosphat: mg/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	4,0	0,81	3,8	0,31	4,4	0,69
2	3,9	0,87	4,1	0,39	4,7	0,61
3	4,3	0,77	4,6	0,57	5,1	0,42
4	4,4	0,54	4,8	0,55	5,4	0,62
5	4,2	0,62	4,6	0,38	5,5	0,27

3. Aktivität der Alkalischen Phosphatase: (Tab 12)

Diese Enzymaktivität war bei allen Gruppen dieses Therapieversuches (Therapiebeginn: 13. Mastwoche) deutlich höher im Vergleich zum Therapieversuch I (Therapiebeginn: 19. Mastwoche). Die Werte der gesunden Kontrollgruppe lagen deutlich unter denen der beinschwachen Tiere. Altersbedingt sank die Enzymaktivität im Versuchsverlauf aller Gruppen, bei den Therapiegruppen jedoch stärker als bei der kranken Kontrollgruppe. Dieser Effekt war bei der Kombination $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ am auffälligsten.

Tabelle 12

Alkalische Phosphatase: U/l Serum

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	923	76	769	116	565	108
2	977	158	857	82	724	129
3	956	103	848	140	670	140
4	1022	260	912	30	661	52
5	956	118	810	67	677	154

4. Gewichtsentwicklung: (Tab. 13)

Die Gewichtszunahme der gesunden Kontrollgruppe war im Vergleich zu den beiden Kombinationsgruppen nur unwesentlich besser. Die Werte der kranken Kontrollgruppe und die der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe lagen deutlich darunter.

Tabelle 13

Gewichtsentwicklung: kg

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	8,2	1,0	11,0	1,3	13,5	1,4
2	8,2	1,3	10,6	1,5	12,7	1,7
3	8,1	1,2	10,7	1,4	12,9	2,2
4	8,2	0,9	10,9	1,0	13,3	1,1
5	8,1	0,9	10,9	1,0	13,2	1,5

5. Klinische Beurteilung: (Tab. 14)

Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe und die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ -Gruppe zeigten eine leichte Besserung, die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 24,25,(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe blieb im Zeitraum der Therapie unverändert, während die kranke Kontrollgruppe sich leicht verschlechterte. Insgesamt waren die Krankheitssymptome bei dieser jungen Herde noch nicht so stark ausgeprägt.

Tabelle 14

Klinische Beurteilung: Note

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0
2	2,2	0,5	2,3	0,8	2,6	1,2
3	2,4	0,5	2,2	0,7	2,1	1,2
4	2,6	0,5	2,8	0,5	2,6	0,6
5	2,6	0,5	2,3	0,6	2,2	1,1

6. Relative Knochenasche: (Tab. 15)

Die Unterschiede der einzelnen Gruppen waren nur unwesentlich. Die kranke Kontrollgruppe zeigte mit 56 % den höchsten relativen Knochenaschegehalt.

Tabelle 15

Relative Knochenasche: % vom Trockengewicht

Gruppe	x	±s
1	54,3	0,9
2	56,0	0,7
3	54,9	1,8
4	55,1	1,4
5	54,9	1,5

7. CaBP: (Tab. 16)

Die Bindungsaktivität des CaBP war bei allen kranken Gruppen deutlich höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die höchsten Werte erreichte die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe, jedoch lagen beide Kombinationsgruppen unter den Werten der kranken Kontrollgruppe.

Tabelle 16

CaBP: spez. Aktivität, bezogen auf Gesamtprotein

Gruppe	x	±s
1	0,21	0,04
2	0,32	0,15
3	0,33	0,11
4	0,30	0,08
5	0,28	0,13

8. Vitamin D-Metaboliten im Serum: (Tab. 17)

Die Serumkonzentration von $25(\text{OH})\text{D}_3$ war zu Versuchsende bei den Kombinationsgruppen deutlich erhöht. Alle 3 Therapiegruppen die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ verabreicht bekamen, zeigten am Versuchsende eine deutlich höhere Serumkonzentration dieses Metaboliten.

Tabelle 17

Serummetaboliten am Tag 42: ng/ml

	$25(\text{OH})\text{D}_3$	$1,25(\text{OH})\text{D}_3$
1	8,5	0,166
2	7,0	0,188
3	5,6	0,300
4	10,2	0,284
5	10,0	0,243

5.3 Therapieversuch III

In diesem Versuch sollte der Einfluß der Metabolitendosierung auf die Vitamin D₃ abhängigen Parameter getestet werden. Um die Senkung der Alkalischen Phosphatase und die Steigerung der Serumphosphatwerte zu verdeutlichen, wurden die Dosierung nochmals um den Faktor 2 erhöht. Die Tiere waren zu Versuchsbeginn in der 17. Mastwoche.

Gruppeneinteilung: (n = 6)

Gruppe	Metaboliten pro Tier und Tag
1	gesunde Kontrollgruppe
2	kranke Kontrollgruppe
3	1,0 µg 1,25(OH) ₂ D ₃
4	1,0 µg 1,25(OH) ₂ D ₃ + 10,0 µg 24,25(OH) ₂ D ₃
5	1,0 µg 1,25(OH) ₂ D ₃ + 1,0 µg 1,24,25(OH) ₃ D ₃

1. Serumcalcium: (Tab. 18)

Wie in den vorangegangenen Versuchen lagen die Serumcalciumwerte der beinschwachen Gruppen in der Tendenz höher. Die 1,25(OH)₂D₃-Gruppe zeigte bei Versuchsmittle einen deutlichen Anstieg; zu Versuchsende waren jedoch die Werte dieser Gruppe am niedrigsten. Bei den restlichen Gruppen zeigten sich nur geringfügige Schwankungen.

Tabelle 18

Serumcalcium: mmol/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	2,7	0,15	2,5	0,21	2,4	0,15
2	2,8	0,11	2,6	0,32	2,5	0,39
3	2,6	0,28	2,9	0,27	2,5	0,20
4	2,8	0,12	2,8	0,19	2,7	0,14
5	2,7	0,20	2,7	0,17	2,7	0,24

2. Serumphosphat: (Tab. 19)

Die höheren Phosphatwerte der beinschwachen Gruppen, wie sie im vorigen Versuch gemessen wurden, konnten hier bestätigt werden. Eine deutlich kontinuierliche Steigerung wurde durch die Kombination $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ erzielt.

Tabelle 19

Serumphosphat: mg/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	5,1	0,54	5,2	0,27	5,1	0,21
2	5,3	0,90	5,5	0,15	5,5	0,36
3	5,4	0,97	5,6	0,57	5,7	0,37
4	5,1	0,69	5,6	0,42	6,2	0,42
5	5,3	0,63	5,4	0,71	5,6	0,41

3. Aktivität der Alkalischen Phosphatase: (Tab. 20)

Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase war bei den beinschwachen Gruppen während des gesamten Versuches erhöht, wobei am Versuchsende die kranke Kontrollgruppe die höchsten Werte aufwies. Trotz doppelter Dosierung im Vergleich zum Therapieversuch II konnte hier keine deutlichere Aktivitätserniedrigung gemessen werden.

Tabelle 20

Alkalische Phosphatase: U/l Serum

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	578	124	548	79	430	106
2	668	185	619	174	551	115
3	650	41	621	99	518	85
4	687	200	653	126	496	106
5	650	99	636	85	470	60

4. Gewichtsentwicklung: (Tab. 21)

Die Therapiegruppen zeigten bessere Gewichtszunahmen als die kranke Kontrollgruppe und hier am deutlichsten bei der Kombination $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 24,25,(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Tabelle 21

Gewichtsentwicklung: kg

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	11,1	0,9	14,0	1,1	15,8	1,5
2	10,5	1,3	12,4	1,0	13,0	1,8
3	10,5	1,0	12,6	0,5	14,9	2,0
4	10,5	1,0	13,4	1,4	14,4	2,3
5	10,5	0,7	13,1	1,1	14,4	2,3

5. Klinische Beurteilung: (Tab. 22)

Bei diesem Therapieversuch haben sich alle beinschwachen Gruppen klinisch verschlechtert. Bei den Kombinationsgruppen war die Verstärkung der klinischen Symptome deutlicher als bei der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Gruppe und der kranken Kontrollgruppe.

Tabelle 22

Klinische Beurteilung: Note

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0
2	3,0	0,8	3,0	0,6	3,2	0,6
3	2,6	0,2	2,6	0,4	2,8	0,5
4	2,8	0,4	2,9	0,4	3,3	0,4
5	2,8	0,5	3,0	0,5	3,3	0,7

6. Relative Knochenasche: (Tab. 23)

Die Unterschiede im Parameter Knochenasche waren nur minimal, so daß keine Veränderungen abgelesen werden können.

Tabelle 23

Relative Knochenasche: % vom Trockengewicht

Gruppe	x	±s
1	54,6	0,8
2	53,7	1,9
3	54,0	1,4
4	53,0	1,5
5	54,7	1,0

7. CaBP: (Tab. 24)

Bei der Kombination $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ + $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ konnte die mit Abstand höchste Bindungsaktivität des CaBP gemessen werden. Die restlichen 4 Gruppen unterschieden sich nur unwesentlich.

Tabelle 24

CaBP: spez. Aktivität, bezogen auf Gesamtprotein

Gruppe	x	±s
1	0,11	0,09
2	0,18	0,04
3	0,11	0,03
4	0,12	0,05
5	0,27	0,06

5.4 Therapieversuch IV

In diesem Therapieversuch sollte die Wirkung der Metaboliten allein bzw. in Kombination mit Vitamin C getestet werden. Die Patienten waren zu Versuchsbeginn in der 16. Mastwoche.

Gruppeneinteilung (n = 6)

Gruppe	Metaboliten pro Tier und Tag
1	gesunde Kontrollgruppe
2	krankte Kontrollgruppe
3	50,0 µg 25(OH)D ₃
4	2,0 µg 1,24,25,(OH) ₂ D ₃
5	20,0 µg 24,25(OH) ₂ D ₃ + 50,0 mg Vitamin C

1. Serumcalcium: (Tab. 25)

Zu Versuchsbeginn erbaben die Serumcalcium-Messungen der gesunden Kontrolltiere nicht die niedrigsten Werte im Vergleich zu den beinschwachen Gruppen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der 3 vorangegangenen Therapieversuche. Zu Versuchsmitte und am Versuchsende befanden sich die Werte an der unteren Grenze. Überhaupt lagen hier die Meßwerte aller Gruppen sehr eng beieinander.

Tabelle 25

Serumcalcium: mmol/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	2,7	0,30	2,7	0,11	2,5	0,14
2	2,9	0,48	2,7	0,18	2,6	0,19
3	2,6	0,21	2,7	0,38	2,6	0,15
4	2,7	0,30	2,8	0,05	2,6	0,20
5	2,6	0,39	2,7	0,25	2,7	0,20

2.Serumphosphat: (Tab. 26)

Bei der $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Gruppe sowie bei der Kombinationsgruppe $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mit Vitamin C war im Versuchsverlauf ein stetiger Anstieg der Serumphosphatwerte zu verzeichnen. Am Versuchsende lagen die Serumkonzentrationen der Therapiegruppen in der Tendenz höher als die der Kontrollgruppen.

Tabelle 26

Serumphosphat: mg/100 ml

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	5,3	0,54	5,6	0,39	5,7	0,41
2	5,2	0,77	5,5	0,31	5,5	0,23
3	5,2	0,56	5,4	0,76	5,9	0,51
4	5,5	0,72	5,5	0,34	5,7	0,33
5	5,1	0,79	6,0	0,37	5,8	0,31

3. Aktivität der Alkalischen Phosphatase: (Tab. 27)

Die gesunde Kontrollgruppe zeigte die geringste Aktivität der Alkalischen Phosphatase. Die Endwerte dieser Enzymaktivität lagen im Gegensatz zu den vorhergehenden Versuchen bei allen 3 Therapiegruppen höher als die der kranken Kontrollgruppe.

Tabelle 27

Alkalische Phosphatase: U/l Serum

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	563	47	544	144	372	66
2	646	138	563	109	409	35
3	617	130	630	148	452	96
4	664	75	553	57	441	51
5	691	130	685	122	542	74

4. Gewichtsentwicklung: (Tab. 28)

Die gesunde und die kranke Kontrollgruppe zeigten deutlich bessere Gewichtszunahmen als die Therapiegruppen.

Tabelle 28

Gewichtsentwicklung: kg

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	11,6	0,9	14,6	1,0	17,2	0,9
2	11,4	1,2	14,6	1,0	16,4	0,5
3	10,9	1,2	13,7	1,5	15,8	1,7
4	10,8	1,0	13,7	1,0	15,8	1,5
5	10,9	1,0	13,5	1,0	15,2	0,6

5. Klinische Beurteilung: (Tab. 29)

Die kranke Kontrollgruppe hat sich klinisch verschlechtert, während alle Therapiegruppen im klinischen Bild recht konstant blieben.

Tabelle 29

Klinische Beurteilung: Note

Gruppe	Tag 0		Tag 21		Tag 42	
	x	±s	x	±s	x	±s
1	1,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0
2	2,0	0,4	2,2	0,3	2,5	0,5
3	2,3	0,3	2,2	0,5	2,3	0,8
4	2,8	0,8	2,7	0,6	2,8	0,7
5	2,9	0,8	2,9	0,4	2,9	1,1

6. Relative Knochenasche: (Tab. 30)

Der Anteil der Knochenasche am Trockengewicht zeigte zwischen den einzelnen Gruppen nur sehr geringe Unterschiede. Bei allen 4 beinschwachen Gruppen konnten leicht erhöhte Werte gemessen werden.

Tabelle 30

Relative Knochenasche: % vom Trockengewicht

Gruppe	x	±s
1	56,2	0,96
2	56,9	0,63
3	57,0	0,48
4	56,9	1,32
5	57,0	1,29

7. CaBP: (Tab. 31)

Die Gruppe mit der Kombination $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ + Ascorbinsäure zeigte mit Abstand die geringste Aktivität des CaBP. Die restlichen 4 Gruppen lagen sehr eng zusammen.

Tabelle 31

CaBP: spez. Aktivität, bezogen auf Gesamtprotein

Gruppe	x	±s
1	0,60	0,31
2	0,52	0,29
3	0,60	0,16
4	0,58	0,42
5	0,37	0,31

6 Diskussion

Neben dem Vitamin D-Hauptmetaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ besitzen auch andere Metaboliten $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ und $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ biologische Wirksamkeit. In Bezug auf Calciumabsorption und Knochenformation wurden beim Kücken synergistische Effekte mit der Kombination von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ festgestellt. Da hier die Mobilisation des Knochencalciums unverändert war, resultierte dieser Effekt in einer verbesserten Calciumbilanz des Knochens (RAMBECK and ZUCKER, 1988).

In der vorliegenden Arbeit sollten die Unterschiede der Vitamin D_3 abhängigen Parameter an beinschwachen Truthähnen im Vergleich zu gesunden Tieren untersucht werden. Weiterhin wurde die therapeutische Wirkung der oben genannten Metaboliten in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen an beinschwachen Tieren getestet. Da in der Literatur auch die Verbesserung der Vitamin D_3 -Wirkungen durch Zusätze von Vitamin C beschrieben sind (WEISER et al., 1988), wurde bei einer Gruppe die Ascorbinsäure Supplementierung untersucht.

Unterschiede zwischen beinschwachen und gesunden Tieren:

Die beinschwachen Tiere zeigten nicht - wie erwartet - niedrigere Serumcalcium- und Serumphosphatwerte, sondern sogar in der Tendenz höhere Werte im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen. Die Knochenasche bei den beinschwachen Tieren war unverändert. Dies läßt darauf schließen, daß zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung, also in einem Zeitraum, in dem die Krankheit klinisch schon einige Zeit manifest war, die Calcium- und Phosphatabsorption nicht der begrenzende Faktor war. Es bleibt offen, ob diese Serumwerte beim Entstehen dieser Krankheit auch bereits erhöht waren. Die Möglichkeit besteht, daß erniedrigtes Serumcalcium und -phosphat die Ursache dieses Beinschwächesyndroms sind, und daß der Körper ohne äußeren Einfluß darauf reagiert, indem er die Calciumabsorption erhöht und überhöht. Das kritische Alter für das Auftreten von Beinschwäche ist die 8. bis 20.

Lebenswoche. Die Ursache für diese Erkrankung muß also noch vor dieser Zeit bestehen. Dieser Lebensabschnitt ist gekennzeichnet durch sehr hohe Futterverwertung bei doch schon beträchtlichem Körpergewicht. Es ist denkbar, daß bei dieser genetisch vorgegebenen enormen Wachstumsgeschwindigkeit des Skeletts der Körper, trotz optimaler Mineralstoff und Vitamin D₃-Versorgung, gar nicht in der Lage ist, die nötigen Mineralstoffe bereitzustellen. Dieser schnellgewachsene Knochen ist bei dem enormen Gewichtszuwachs für mechanische Schädigungen in der Wachstumszone geradezu prädisponiert. Schwere Zuchtlinien erkranken deshalb häufiger als leichte Linien (STEINKE, 1971).

Bei der Deutung der Blut und Knochenparameter ist zu beachten, daß Zeit vergeht von der Schädigung des prädisponierten Knochens bis zur klinischen Manifestation, von der klinischen Manifestation bis zur Erkennung durch den Besitzer, und daß weiterhin Zeit vergeht bis zur labordiagnostischen Untersuchung des betroffenen Tieres. In dieser Zeit kann die Spitze der Kombination, hohes Gewicht bei bester Futterverwertung schon überschritten sein. Die Futterverwertung nimmt mit zunehmendem Alter ab, und somit wird mehr Futter pro kg Körperzunahme aufgenommen. Unterstellt man eine unveränderte Mineralstoffabsorption pro kg Futter, so steht bei schlechter Futterverwertung im Blut mehr Calcium und Phosphat zur Verfügung. Gerade bei einem vorhergegangenen Mangel ist der Anstieg bis zum physiologischen Bereich durchaus denkbar. Erkrankte Tiere zeigen eine reduzierte Gewichtszunahme. Dies beschleunigt noch die Verschlechterung der Futterverwertung. Es findet sich noch kein Vorschlag in der Literatur für eine optimale Mineralstoffkombination und für einen geeigneten Vitamin D₃-Zusatz im Futter, was besonders bei den schweren Zuchtlinien befriedigend vor dem Auftreten dieser Skeletterkrankung schützen kann.

BAR et al. (1987) berichten von einer "Vitamin D-resistenten Rachitis" (Field rickets) bei Jungtieren, charakterisiert durch erniedrigte Serumcalciumwerte, erniedrigte Aktivität des intestinalen CaBP und reduzierte Knochenasche. Im Alter von 28 Tagen verschwinden die Rachitissymptome völlig, und es ist denkbar,

daß die hier aufgetretene Beinschwäche eine Spätfolge dieser Field rickets ist. Die Frage der "Vitamin D₃-Resistenz" muß bei den hier untersuchten Patienten klar verneint werden. Sowohl die geringen Unterschiede der Laborwerte zwischen "gesund" und "beinschwach", als auch die vergleichbar träge Reaktion auf die Therapie sprechen gegen diese Hypothese.

Einflüsse durch die Metaboliten:

Bei den niedrigen Dosierungen der Metaboliten im Therapieversuch I erfolgte eine Erniedrigung der Serumcalciumwerte in Richtung der gesunden Kontrollgruppe. Diese Dosierung vermochte nicht die Aktivität der Alkalischen Phosphatase zu senken, auch klinisch waren keinerlei Unterschiede feststellbar. Mit der Dosiserhöhung um den Faktor 5 im Therapieversuch II konnte eine Erniedrigung der erhöhten Alkalischen Phosphatase erreicht werden. Dies war am deutlichsten bei der Kombination 0,5 µg 1,25(OH)₂D₃ mit 5 µg 24,25(OH)₂D₃. Diese Kombinationsgruppe zusammen mit der Kombination 0,5 µg 1,25(OH)₂D₃ mit 0,5 µg 1,24,25(OH)₂D₃ zeigte die größte Steigerung der Serumphosphatwerte, während die Steigerung bei alleiniger Gabe von 0,5 µg 1,25(OH)₂D₃ deutlich darunter lag. Auch hinsichtlich der Gewichtszunahme konnte ein positiver Effekt bei den Kombinationsgruppen festgestellt werden. Wenn auch bei diesem Therapieversuch keine Verbesserung in der Knochenmineralisierung erreicht wurde, so war doch die Therapiegruppe der Kombination 0,5 µg 1,25(OH)₂D₃ mit 0,5 µg 1,24,25(OH)₂D₃ in Bezug auf klinische Beurteilung und Gewichtszunahme den restlichen Gruppen überlegen.

Bei der weiteren Dosiserhöhung um den Faktor 2 im Therapieversuch III wurden bei der Kombination 1,0 µg 1,25(OH)₂D₃ mit 10 µg 24,25(OH)₂D₃ die höchsten Serumcalcium und Serumphosphatwerte gemessen. Trotz der Erhöhung dieser Serumparameter konnte anhand der Knochenasche keine verbesserte Knochenmineralisierung nachgewiesen werden. Obwohl sich die klinische Symptomatik bei dieser Gruppe verschlechterte, zeigte sie die mit Abstand beste Gewichtszunahme. Die Gruppe der Kombination 1,0 µg 1,25(OH)₂D₃ mit

1,0 μg 1,24,25(OH) $_2\text{D}_3$ stand oben genannter Kombinationsgruppe in den Parametern Serumcalcium, Serumphosphat und Gewichtszunahme leicht nach; sie zeigte jedoch ein starkes Absinken der Aktivität der Alkalischen Phosphatase und einen deutlichen Anstieg des CaBP.

Es bleibt die Frage, wodurch bei den einzelnen Gruppen die Parameter beeinflußt wurden - durch die Dosierung, die Kombination oder die Art des Metaboliten. Die alleinige Verabreichung der vorher kombinierten Metaboliten bei nochmaliger Steigerung der Dosis um den Faktor 2 (2 μg 1,24,25(OH) $_2\text{D}_3$ bzw. 20 μg 24,25(OH) $_2\text{D}_3$) vermochte die Alkalische Phosphatase nicht zu senken. Das Gegenteil war der Fall: Alle 3 Therapiegruppen zeigten eine erhöhte Serumaktivität der Alkalischen Phosphatase. Auch die Werte für Serumcalcium und Serumphosphat stiegen weniger stark im Vergleich zur halben Dosierung und Kombination mit 1,0 μg 1,25(OH) $_2\text{D}_3$. Der Zusatz von Vitamin C als Faktor des Hydroxylierungsenzymsystems beim Metaboliten 24,25(OH) $_2\text{D}_3$ brachte keine Verbesserung gegenüber der Kombination mit 1,25(OH) $_2\text{D}_3$.

Bei dieser sehr hohen Dosierung der Metaboliten (2 μg 1,24,25(OH) $_3\text{D}_3$ bzw. 20 μg 24,25(OH) $_2\text{D}_3$ pro Tier und Tag) über 6 Wochen konnten Anzeichen festgestellt werden, die auf die Überschreitung der Toxizitätsgrenze hindeuten. Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase war bei den therapierten Gruppen erhöht; die Gewichtszunahme erniedrigt. Die Serumcalciumwerte lagen jedoch sehr eng bei der kranken Kontrollgruppe, und die relative Knochenasche wurde nicht beeinflußt.

Das Ziel dieser Therapieversuche war es, eine klinische Verbesserung oder wenigstens eine Verlangsamung der Entwicklung des Beinschwächesyndroms zu erreichen. Die Unterschiede bei der klinischen Beurteilung waren insgesamt zu klein, um auch bei genauem häufigem und kritischem Beobachten der Tiere zuverlässig und reproduzierbar eine klinische Besserung erkennen zu lassen. Das Serumcalcium, die Knochenasche und das CaBP waren bei den beinschwachen Kontrollgruppen in der Tendenz sogar leicht erhöht. Dies zeigt, daß diese Form der Beinschwäche beim Truthahn zumindest in diesem Lebensabschnitt kein Ausdruck eines

verminderten Vitamin D₃-Stoffwechsels ist. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, daß die Gabe des biologisch hochaktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D₃ auch bei einer Dosierung bis zu 1,0 µg pro Tier und Tag allein, in Kombination mit 1,0 µg 1,24,25(OH)₂D₃ und in der Kombination mit 10 µg 24,25,(OH)₂D₃ keine klinische Besserung erzeugt. Bemerkenswert ist, daß die sehr hohen Dosierungen der Metaboliten nur sehr träge Reaktionen der Vitamin D₃-abhängigen Parameter induzieren. Die Wirkung der 4 000 IE Vitamin D₃ im Alleinfutter konnte durch die zusätzliche Gabe von Vitamin D-Metaboliten nicht verbessert werden.

7 Zusammenfassung

In 4 Versuchsreihen an beinschwachen Truthähnen im Alter von 13 bis 19 Wochen wurde die therapeutische Wirkung von oral verabreichten Vitamin D-Metaboliten untersucht. Das Alleinfutter war bereits mit 4 000 IE Vitamin D₃ versetzt. Kürzlich wurden an Hühnerküken synergistische Effekte bei der kombinierten Verabreichung der Metaboliten festgestellt, und so wurde neben der Einzelverabreichung von 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,24,25(OH)₃D₃ und 25(OH)D₃ auch Kombinationen von 1,25(OH)₂D₃ mit 24,25(OH)₂D₃ und 1,25(OH)₂D₃ mit 1,24,25(OH)₂D₃ getestet. Die Wirkung von Vitamin D-Metaboliten wird beim Hühnerküken durch die zusätzliche Gabe von Vitamin C verbessert. Deshalb wurde bei einer Gruppe der Einfluß von 24,25(OH)₂D₃ mit zusätzlich oral zugeführtem Vitamin C getestet. Gesunde, beinschwache und mit Metaboliten behandelte beinschwache Truthahngruppen von je 6 Tieren wurden auf Unterschiede in den Parametern Serumcalcium, Serumphosphat, Alkalische Phosphatase, Calcium-Binding Protein, Knochenasche, Klinische Beurteilung und Gewichtszunahme untersucht.

Der Vergleich der gesunden Tiere mit beinschwachen Kontrolltieren zeigte keine Veränderungen, die in dieser Altersstufe und dieser Form der Beinschwäche auf einen insuffizienten Vitamin D-Stoffwechsel schließen lassen. Deshalb überrascht es nicht, daß auch bei sehr hohen Dosierungen mit Vitamin D-Metaboliten keine klinische Besserung erfolgte. Die Serumparameter Calcium, Phosphat und Alkalische Phosphatase reagierten kaum auf die Metabolitengabe.

Daraus ist zu schließen, daß die hier vorliegende Form der Beinschwäche, im Gegensatz zu der bei jungen Truthühnern in den ersten 4 Lebenswochen beschriebenen "Field rickets", keine Vitamin D-abhängige oder Vitamin D-resistente Erkrankung darstellt.

Summary

THERAPY OF LEG WEAKNESS IN TURKEYS WITH VITAMIN D-METABOLITES

In 4 experiments with turkeys aged 13-19 weeks suffering from leg weakness the therapeutic effects of orally administered vitamin D-metabolites added to the feed containing 4 000 IU of vitamin D₃ were tested. As recently synergistic effects were found when giving a combination of these metabolites to chicken, we tested 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃, 1,24,25(OH)₃D₃ and 25(OH)D₃ alone as well as the combinations 1,25(OH)₂D₃ + 24,25(OH)₂D₃ and 1,25(OH)₂D₃ + 1,24,25(OH)₃D₃. An addition of vitamin C improves the effect of vitamin D-metabolites. So the influence of 24,25(OH)₂D₃ together with vitamin C was tested in one group. The parameters serum calcium, serum phosphate, alkaline phosphatase, Calcium-binding protein, bone ash, clinical state and increase in weight were examined in healthy and leg weak turkeys and those treated with metabolites.

Compared with healthy animals the leg weak control animals didn't show any differences indicating an insufficient metabolism of vitamin D at this age and with this form of leg weakness. Thus it is not surprising that there wasn't any clinical amelioration though the doses of the vitamin D-metabolites were rather high. The serum parameters calcium, phosphate and alkaline phosphatase changed only slightly after the application of these metabolites.

All this leads to the assumption that this present form of leg weakness is not a vitamin D-dependent or vitamin D-resistant disease. So it differs completely from the field rickets in young turkeys occurring during the first four weeks of age.

8 Literaturverzeichnis

ABBOTT, W.W., J.R. CROUCH and R.L. ATKINSON, 1969

The incidence of foot pad dermatitis in young turkeys fed high levels of soybean meal.

Poultry Sci. 48, 2186 - 2188

ADAMS, R.L. and W.L. STADELMANN, 1978

Effect of delay of growth on leg weakness of tom turkeys.

XVI World's Poultry Congr. 4, 559 - 565

ANDERSON, J.O., R.E. WARNICK and N. NAKHATA, 1979

Effect of cage and floor rearing; dietary calcium, phosphorus, flouride and energy levels; and temperature on growing turkey performance, the incidence of broken bones and bone weight, and ash.

Poultry Sci. 58, 1175 - 1182

ANTONIOU, T., R.R. MARQUARDT and R. MISTER, 1980

The utilization of rye by growing chicks as influenced by calcium, vitamin D, and fat type and level.

Poultry Sci. 59, 758 - 769

ARNOLD, V.H.L.

Genetik Vergangenheit Gegenwart Zukunft.

British United Turkey Ltd.

BAR, A., J. ROSENBERG, R. PERLMAN and S. HURWITZ, 1987

Field rickets in turkeys: Relationship to vitamin D.

Poultry Sci. 66, 68 - 72

BAR, A., S. EDELSTEIN, U.EISNER, I. BEN-GAL and S. HURWITZ, 1982

Cholecalciferol requirements of young turkeys under normal conditions and during recovery from rickets.

J. Nutr. 112, 1779 - 1786

BAYLINK, D., G. HOWARD, J. IVEY, R. TURNER, J. FURLEY, 1982
Vitamin D and bone matrix formation and mineralisation.
Proc. Fifth Workshop on Vitamin D, Williamsburg, VA,
129 - 133

BELL, N.H., S. SHAW and R.T. TURNER, 1984
Evidence that 1,25 dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic
production of 25-hydroxyvitamin D₃ in man.
J. Clin. Invest. 74, 1540 - 1544

BIRD, F. H., 1978
The effect of aflatoxin B₁ on the utilization of cholecalciferol
by chicks.
Poultry Sci. 57, 1293 - 1296

BOHN, M., 1981
Schlachtausbeute, Teilstücke und Verfettungsgrad schwerer Puten-
Hähne in Abhängigkeit vom Schlachtalter.
Hohenheimer Arbeiten 116, 101 - 116

BORDIER, P., H. RASMUSSEN, P. MARIE, L. MIRAVET, J. GUERIO and A.
RYCKWAERT, 1978
Vitamin D metabolites and bone mineralization in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46, 284 - 293

BROMMAGE, R. and H.F. DeLUCA, 1985
Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is the physiologically
active metabolite of Vitamin D₃.
Endocrine Reviews 6, 491 - 511

BROOKES, M. and K.U. MAY, 1972
The influence of temperature and bone growth in the chick.
J. Anat. 111, 351 - 363

BUCKLAND, R.B., A.T. HILL and D.E. BERNON, 1973
Effects of four lighting regimes on the performance of broiler
and roasters.
Can. J. Anim. Sci. 53, 21 - 24

- BUCKLAND, R.B., D.E. BERNON and A. GOLDROSEN, 1976
Effect of four lighting regimes on broiler performance, leg abnormalities, and plasma corticoid levels.
Poultry Sci. 55, 1072 - 1076
- BUFFINGTON D.E., S.H. KLEVEN and K.A. JORDAN, 1975
The incidence of leg and foot abnormalities in wrolstad white turkeys.
Poultry Sci. 54, 457 - 461
- CHAVEZ, E. and F. H. FRATZER, 1972
Prevention of foot-pad dermatitis in poults with methionine.
Poultry Sci. 51, 1545 - 1548
- CLAYTON, G.A., C. NIXEY, G. MONAGHAN, 1978
Meat yield in turkeys.
Br. Poultry Sci. 19, 555 - 563
- CORRADINO, R.A. and R.H. WASSERMAN, 1971
Vitamin D₃: Induction of calcium-binding protein in embryonic chicks intestine in vitro.
Science 172, 731 - 733
- CRONE D. 1987
Putenmarkt expandiert weiter.
DGS. 50, 1497
- DeLUCA; H.F., 1974
Vitamin D: The vitamin and the hormone.
Fed. Proc. 33, 2211 - 2219
- DeLUCA, H.F., 1976
Recent advances in our understanding of the metabolism of vitamin D and its regulation.
Clin. Endocrinol. 5, 96 - 108

DeLUCA, H.F., 1980

The transformation of a vitamin into a hormone: The vitamin D story.

Harvey Lect., Ser. 75, 1979 - 1980, 333 - 379

DeLUCA, H.F. and H.K. SCHNOES, 1983

Vitamin D: Recent advances.

Ann. Rev. Biochem. 52, 411 - 439

DOLL, D., 1985

Die wilden Truthühner; Die Truthühner Europas.

Puten in aller Welt. Verlagshaus Reutlingen. Oertel + Spörer

6 - 21

DUFF, S.R.I., 1984 a

The histopathology of degenerative hip disease in male breeding turkeys.

J. Comp. Pathol. 94, 115 - 125

DUFF, S.R.I., 1984 b

The morphology of degenerative hip disease in male breeding turkeys.

J. Comp. Pathol. 94, 127 - 139

DUFF, S.R.I., 1985

Further studies of degenerative hip disease; Antitrochanteric degeneration in turkeys and broiler type chickens.

J. Comp. Pathol. 95, 113 - 122

DUFF, S.R.I., R.B. BURNS, P. DWIVEDI, 1987 a

Skeletal changes in broiler chicks and turkey poults fed diets containing ochratoxin A.

Res. Vet. Sci. 43, 301 - 307

DUFF, S.R.I., P.M. HOCKING and R.K. FIELD, 1987 b

The gross morphology of skeletal disease in adult male breeding turkeys.

Avian Path. 16, 635 - 651

DUFF, S.R.I., 1988

Intra-articular and para-articular defects in the pelvic limb and spine of adult male breeding turkeys.

Avian Path. 17, 629 - 652

DUFF, S.R.I., and M. LYNCH, 1988

Antitrochanteric and acetabular lesions in adult male breeding turkeys.

Avian Path., 17, 121 - 137

DUNKELGOD, K.E., 1980

Effect of nutrient density of growth rate, strain, age and meat yield data of growing large white turkeys.

Turkeys, 1980

FRASER, D.R. and C. SCHRIVER, 1976

Familiar forms of vitamin D-resistant revisited.

Am. J. Clin. Nutr. 29, 1315 - 1325

FRASER, D.R., 1980

Regulation of the metabolism of vitamin D.

Physiol. Rev. 60, 551 - 613

FRASER, D.R., 1981

Biochemical and clinical aspects of vitamin D function.

Brit. Med. Bulletin 37, 37 - 42

FREEMAN, B.M., 1978

Metabolic responses of the neonatal fowl, *Gallus domesticus*, to short term heat stress.

J. Therm. Biol. 3, 49 - 50

GARABEDIAN, M., M.LIEBHERR, T.M. N'GUYEN, M.T.CORVOL, M.B. DUBOIS, S. BALSAN, 1978

In vitro production and activity of 24,25,-dihydroxycholecalciferol in cartilage and calvarium.

Clin. Orthop. Rel. Res. 135, 241 - 248

GRIES, C.L. and M.L. SCOTT, 1972

The pathology of pyridoxine deficiency in chicks.

J. Nutr. 102, 1259 - 1268

GYLSTORFF, I., 1982

Skelettkrankheiten beim Mastgeflügel.

Wien. tierärztl. Mschr. 69, 236 - 245

HALLEY, J.T., T.S. NELSON, L.K. KIRBY and Z.B. JOHNSON, 1987

Effect of altering dietary mineral balance on growth, leg abnormalities, and blood base excess in broiler chicks.

Poultry Sci. 66, 1684 - 1692

HARDY, M.E. and J.R. VELTMANN, 1983

The role of calcium and phosphorus in the etiology of tibial dyschondroplasia in young chicks.

J. Nutr. 113, 1568 - 1575

HARMS, R.H. and C.F. SIMPSON, 1977

Influence of wet litter and supplemental biotin on foot-pad dermatitis in turkey poults.

Poultry Sci. 56, 2009 - 2012

HEINE, H.G., 1988

Vom Allerwelts-Landwirt zum Truthahn-Spezialisten.

Süddeutsche Zeitung Nr. 150, 2/3 Juli, 34

HENRY, H.L. and A.W. NORMAN, 1984

Vitamin D: Metabolism and biological actions.

Ann. Rev. Nutr. 4, 483 - 520

HESTER, P.Y., R.G. ELKIN and P.M. KLINGENSMITH, 1983

Effects of high intensity step-up and low intensity step-down lighting programs on the incidence of leg abnormalities in turkeys.

Poultry Sci. 62, 887 - 896

HESTER P.Y, A.L. SUTTON, R.G. ELKIN and P.M. KLINGENSMITH, 1985
The effect of lighting, dietary amino acids, and litter on the incidence of leg abnormalities and performance in turkey toms.
Poultry Sci. 64, 2062 - 2075

HESTER, P.Y. A.L. SUTTON, R.G. ELKIN, 1987
Effect of light intensity, litter source and litter management on the incidence of leg abnormalities on performance of male turkeys.
Poultry Sci. 66, 666 - 675

HOLICK, M.H., A. KLEINER-BOSALLER, H.K. SCHNOES, P.M. KASTEN, J.T. BOYLE and H.F. DeLUCA, 1973
1,24,25-trihydroxyvitamin D₃: A metabolite of Vitamin D₃ effective on intestine.
J. Biol. Chem. 248, 6091 - 6096

HUFF, W.E., J.A. DOERR, P.B. HAMILTON, D.D. HAMANN, R.E. PETERSON, A. CIEYLER, 1980
Evaluation of bone strength during aflatoxicosis and ochratoxicosis.
Appl. Environment. Microbiol. 40, 102 - 107

HURWITZ, S., A. BAR and A. MESHORER, 1973
Field rickets in turkey poults: plasma and bone chemistry, bone histology, intestinal calcium-binding protein.
Poultry Sci. 52, 1370 - 1374

HURWITZ, S., D. DUBROV, U. EISNER, G. RIESENFELD and A. BAR, 1978
Phosphate absorption and excretion in the young turkey, as influenced by calcium intake.
J. Nutr. 108, 1329 - 1335

HURWITZ, S. and A. BAR, 1981
Calcium, phosphorus and vitamin D deficiencies in young turkeys: Diagnosis and treatment
Univ. of Minn. Agric. Exp. Sta. Rep
Minnesota Turkey Res. 179, 33 - 41

JENSEN, L. S., 1968

Relationship of nutrition to leg weakness and other diseases in turkeys.

Anim. Nutr. Hlth. 23, 5 - 8

JENSEN, L.S. and R. MARTINSON, 1969

Requirement of turkey poult for biotin and effect of deficiency on incidence of leg weakness in developing turkeys.

Poultry Sci. 48, 222 - 230

JENSEN, L. S., R. MARTINSON and G.SCHUMAIER, 1970

A foot-pad dermatitis in turkey poult associated with soybean meal.

Poultry Sci. 49, 76 - 82

JULIAN, R.J. 1984

Tendon avulsion as a cause of lameness in turkeys.

Avian Dis. 28, 244 - 249

JULIAN, R.J., 1985

Osteochondrosis, dyschondroplasia and osteomyelitis causing femoral head necrosis in turkeys.

Avian Dis. 29, 854 - 866

JULIAN, R.J. and M.K. BHATNAGAR, 1985

Cartilage lesions associated with shaky-leg lameness in turkeys.

Avian Dis. 29, 218 - 232

KANIS, J.A., M.K. DREZNER, D.B. EVANS, R.L. HORST, H.H. MALLUCHE, A.W. NORMAN; M. THAVARAJAH and M.R. USKOKOVIC, 1988

Prospects for the modelling of vitamin D activity in man.

In: Vitamin D. Molecular, cellular and clinical endocrinology.

(Eds.: A.W. Norman, K. Schaefer, H.-G. Grigoleit, D.v. Herrath)

Walter de Gruyter, Berlin New York, 739 - 748

KRADEL, D.C. and O.D. KEENE, 1988

Field rickets in poult associated with litter.

Poultry Sci. 67, 106

KUMAR, R., D. HARDEN; H:F. DeLUCA, 1978

Rat intestinal 25 hydroxyvitamin D₃ and 1,25 dihydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase.

J. Biol. Chem. 253, 3804 -3809

LAING, P.W., 1976

Lameness and leg weakness in rapidly growing turkeys associated with hip lesions.

Vet. Rec. 99, 391 -392

LAURSEN-JONES, A.P., 1968

A leg abnormality in turkey poults.

Vet. Rec. 83, 597

LEACH, R.M. and M.C. NESHEIM, 1972

Further studies on tibial dyschondroplasia (cartilago abnormality) in young chicks.

J. Nutr. 102, 1673 - 1680

LEACH, R.M. and E.G. BUSS, 1977

The effect of inherited chondrodystrophy on the hexosamine content of cartilage from turkey embryos.

Poultry Sci. 56, 1043 1045

LEBLANC, B., M. WYERS, F. COHN-BENDIT, J.M. LEGALL and E. THIBAUT, 1986

Histology and histomorphometry of the tibia growth in two turkey strains.

Poultry Sci. 65, 1787 1795

LONG, P. H., 1984

Experimental rickets in broilers: grossmicroscopic and radiographic lesions. Calcium deficiency.

Avian Dis. 28, 921 932

LOWRY, O. H., N. J. ROSENBROUGH, A. L. FARR and R. J. RANDALL, 1951

Protein measurement with Folin phenol reagent.

J. Biol. Chem. 193, 265 - 275

MACAULIFFE, T., A. PIETRASZEK and J. MCGINNIS, 1976a

Variable rachitogenic effects of grain and alleviation by extraction or supplementation with vitamin D, fat and antibiotics.

Poultry Sci. 55, 2142 - 2147

MACAULIFFE, T., A. PIETRASZEK and J. MCGINNIS, 1976b

The effect of grain component on the response of turkey poults to vitamin D and penicillin.

Poultry Sci. 55, 183 - 187

MAGRUDER, N.D. and J.W. NELSON, 1967

The effect of a "heated and normal environment" on the performance of growing turkeys.

Poultry Sci. 46, 1287 (Abstract)

MARQUARDT, R.R., A.T. WARD and R. MISTER, 1979

The retention of nutrients by chicks fed rye diets supplemented with aminoacids and penicillin.

Poultry Sci. 57, 631 - 640

MARTLAND, M.F., 1984

Wet litter as a cause of plantar pododermatitis leading to foot ulceration and lameness in fattening turkeys.

Avian Path. 13, 241 - 252

MCCAPES, R.H., 1967

Lameness in turkeys due to faulty bone formation.

Anim. Nutr. Hlth. 22, 17 - 18

METZ, A.L., M.M. WALSER and W.G. OLSON, 1985

The interaction of dietary vitamin A and vitamin D related to skeletal development in the turkey poult.

J.Nutr. 115, 929 -935

NAIRN, M.E. and A.R.A. WATSON, 1972

Leg weakness of poultry a clinical and pathological characterization.

Aust. Vet. J. 48, 645 -656

NAIRN, M.E., 1973

Bacterial osteomyelitis and synovitis of the turkey.

Avian Dis. 17, 504 -517

NESTOR, K.E., 1978

Hereditary chondrodystrophy in the turkey.

Poultry Sci. 57, 577 - 580

OLSON, W.G., H.E. DZIUK, M.M. WALSER, G.F. HANDLON, P.E. WAIBEL, J. B. STEVENS and N. A. JORGENSEN, 1981

Field rickets in turkey poults: biochemical findings.

Avian Dis., 25, 550 - 554

PARSONS, J.A., 1978

Functional interaction between vitamin D-metabolism and other calcium regulating hormones.

In: Vitamin D. (Ed.: D.E.M. Lawson) Academic Press, New York, 387 - 415

PIERSON, F.W., P.Y. HESTER and E.K. WILSON, 1980

The effect of stressors on the incidence of leg abnormalities in the male turkey.

Poultry Sci. 59, 1651 (Abstract)

PIERSON, F.W., P.Y. HESTER and E.K. WILSON, 1981 a

The effect of caponization and dietary 17 -methyltestosterone on the incidence of leg abnormalities in turkeys.

Poultry Sci. 60, 2144 - 2149

PIERSON F.W. P.Y. HESTER and E.K. WILSON, 1981 b

The effects of chronic handling on the incidence of leg abnormalities and several blood parameters in turkeys.

Poultry Sci. 60, 1333 - 1339

PIERSON, F.W., T.A. JOHNSON, P.Y. HESTER and E.K. WILSON, 1981 c

The effect of varied brooding temperature in the incidence of leg weakness and subsequent performance of turkeys.

Poultry Sci. 60, 1183 - 1186

PIERSON, F.W. and P.Y. HESTER, 1982

Factors influencing leg abnormalities in poultry. A review.

World's Poultry Sci. J. 30, 5 - 17

POTCHANAKORN, M. and L.M. POTTER, 1987

Biological values of phosphorus from various sources for young turkeys.

Poultry Sci. 66, 505 - 513

POULOS, P.W., 1978

Tibial dyschondroplasia (osteochondrosis) in the turkey. A morphological investigation.

Acta Radiol. Suppl. 358, 197 - 227

PUCHE, R.C. and M.C. ROMANO, 1968

The effect of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone on the development of chick embryo frontal bones in vitro.

Calcif. Tiss. Res. 2, 133 - 144

RAMBECK, W.A. and H. ZUCKER, 1985

Synergistic effects of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and duodenal CaBP in rachitic chicks and on eggshell weight in Japanese quails.

Biochem. Biophys Res. Comm. 126, 799 - 804

RAMBECK W.A., H. WEISER, W. MEIER, H. ZUCKER, 1988
Synergistic effects of vitamin D metabolites.
Ann. Nutr. Metab. 32, 108 - 111

RIDDELL, C., 1975
The development of tibial dyschondroplasia in broiler chickens.
Avian Dis. 19, 443 - 462

RIDDELL, C., 1980
A survey of skeletal disorders in five turkey flocks in
Saskatchewan.
Can. J. comp. Med. 44, 275 - 279

RIDDELL, C., 1981
Skeletal deformities in poultry.
Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 25, 277 - 310

RIDDELL, C., 1983
Rickets in turkey poults.
Avian Dis. 27, 430 - 441

RIDDELL, C. and D.A. PASS, 1987
The influence of dietary calcium and phosphorus on tibial
dyschondroplasia in broiler chickens.
Avian Dis. 31, 771 - 775

RONEY, C.S., G.N. ROWLAND, S.A. VEZEY and R.B. DAVIS, 1988
Survey of leg development in a flock of tom turkeys.
Turkey World Juli August 1988, 10 - 11

ROSENBERG, J., I. BEN-GAL, M. PINES, S. HURWITZ and A. BAR, 1983
Dietary calcium and phosphorus in the development and treatment
of bone-mineral deficiencies in young turkeys.
Nutr. Rep. Int. 28, 335 - 343

SAUVEUR, B. and P. NONGIN, 1974

Influence of dietary levels of chloride, sodium and potassium on chicks cartilage abnormalities.

Proc. XV. World's Poultry Congr. 180 -181

SAUVEUR, B., M. GARABEDIAN, C. FELLOTT, P. MONGIN and S. BALSAN, 1977

The effect of induced metabolic acidosis on vitamin D₃ metabolism in rachitic chicks.

Calcif. Tiss. Res. 23, 121 -124

SAUVEUR, B. and P. MONGIN, 1978

Tibial dyschondroplasia, a cartilage abnormality in poultry.

Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. 18, 87 - 98

SCHWARZ, J., 1981

Futter und Fütterungsprogramm für Puten (Mast).

Hohenheimer Arbeiten 116, 68 - 84

STAKE, P.E., R.W. SIMMONS and S.W. RIZK, 1978

Perosis and lateral curling of toes in battery reared broilers.

Poultry Sci. 57, 1165

STANBURY, S.W. and E.B. MAWER, 1978

Physiological aspects of vitamin D metabolism in man.

Vitamin D, D.E.M. Lawson, ed. Academic Press, New York, N.Y.

303 - 342

STEINKE, F.H., 1971

Osteodystrophy Nutritional and related factors.

The Proceedings of the Symposium on leg weakness in turkeys Ames, IA.p. 35 - 53

STEVENS, V.I., R. BLAIR and H.L. CLASSEN, 1982

Energy and available phosphorus levels of the diet as contributory factors to early leg problems in turkey poults.

Poultry Sci. 61, 1550

STEVENS, V.I. and R. BLAIR, 1983

Dietary levels of fat, calcium and vitamin A and D₃ as contributory factors to rickets in poults.

Poultry Sci. 62, 2073 - 2082

STEVENS, V.I. and R.E. SALMON, 1988

Effect of dietary protein on leg disorders in turkeys.

Poultry Sci. 66, 181

SWABERICK, O., 1966

Leg weakness in turkeys associated with deformity of digital bone.

Vet. Rec. 79, 330 - 331

TAYLOR, A. N. and R. H. WASSERMAN, 1967

Vitamin D₃ induced calcium-binding protein: Partial purification, electrophoretic visualisation and tissue distribution.

Arch. Biochem. Biophys. 119, 536 - 540

THANKA, Y., R.S. LORENC and H.F. DeLUCA, 1975

The role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone in the regulation of chick renal 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase.

Arch. Biochem. Biophys. 171, 521 - 526

VELTMANN, J.R. and L.S. JENSEN, 1979

Dietary studies on incidence of tibial dyschondroplasia in broiler chicks.

Poultry Sci. 58, 1026 - 1027

WALSER, M.M., G.F. HANLON, J.A. NEWMAN, H.E. DZIUK, W.G. OLSON and P.E. WAIBEL, 1980

"Field rickets" in turkey poults: Field observations and pathological, radiological and serological findings.

Avian Dis. 24, 309 - 316

WALSER, M.M., F.L. CHERMS and H.E. DZIUK, 1982

Osseous development and tibial dyschondroplasia in five lines of turkeys.

Avian Dis. 26, 265 - 271

WASSERMAN, R.H. and A.N. TAYLOR, 1966

Vitamin D induced Calcium-binding protein in chick intestinal mucosa.

Science 152, 791 - 793

WEISER, H. und M. SCHLACHTER, 1986

Die kombinierte Anwendung von Vitamin D₃, Vitamin D₃-Metaboliten und Vitamin C.

Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Abstracts 2. Tagung vom 24. 27. Sept. 1986, Berlin

WEISER, H., M. SCHLACHTER and H. BACHMANN, 1988

The importance of vitamin C for hydroxylation of vitamin D₃ to 1,25(OH)₂D₃ and of 24R,25(OH)₂D₃ to a more active metabolite.

Vitamin D: Molecular, cellular and clinical endocrinology.

(Ed. A.W. Norman, K. Schäfer, H.G. Gribble, D. v. Herrath)

Walter de Gruyter, Berlin / New York

WESTMORELAND, N. and W.G. HOEKSTRA, 1969

Pathological defects in the epiphyseal cartilage of zinc-deficient chicks.

J. Nutr. 98, 76 - 82

WILSON, J.L., W.D. WEAVER, W.L. BEANE and J.A. CHERRY, 1984

Effects of light and feeding space on leg abnormalities in broilers.

Poultry Sci. 63, 565 - 567

WISE, D.R. and A.R. JENNINGS, 1972

Dyschondroplasia in domestic poultry.

Vet. Rec. 91, 285 - 286

WISE, D.R. and A.R. JENNINGS, 1973

The development and morphology of the growth plates of two long bones of the turkey.

Res. Vet. Sci. 14, 161 - 166

WISE, D.R., A.R. JENNINGS and D.E. BOSTOCK, 1973 a

Perosis in turkeys.

Res. Vet. Sci. 14, 167 - 172

WISE, D.R., M.K. BOLDERO and G.A. THORNTON, 1973 b

The pathology and aetiology of turkey syndrome 65 (T.S. 65).

Res. Vet. Sci. 14, 194 - 200

WISE, D.R., M.K. FULLER and G A. THORNTON, 1974

Experimental reproduction of turkey syndrome 65 with *Mycoplasma meleagridis*.

Res. Vet. Sci. 17, 236 - 241

WISE, D.R. and M.K. FULLER, 1975 a

Experimental reproduction of turkey syndrome 65 with *Mycoplasma meleagridis* and *Mycoplasma gallisepticum* and associated changes in serum protein characteristics.

Res. Vet. Sci. 19, 201 - 203

WISE D.R. and M.K. FULLER, 1975 b

Efficacy trials in turkey poults with tylosin tartrate against *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma meleagridis*.

Res. Vet. Sci. 19, 338 - 339

Danksagung

Herrn Professor Dr. H. Zucker danke ich herzlich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die hervorragenden Arbeitsmöglichkeiten an seinem Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat., Dr. med. vet. habil. W.A. Rambeck für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte freundliche Hilfe bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.

Bei Frau A. Wetzel (* 4.6.42) bedanke ich mich ganz herzlich für die tatkräftige Unterstützung an den langen Tagen der Versuchsenden und für die immer gewährte humorvolle Hilfe bei der Bewältigung labortechnischer Probleme.

Den Kolleginnen und Kollegen, die mich an den Versuchsenden unterstützt haben, und vor allem Michael Lehner, Joachim Thierer, Erich Thoma, Wolfgang Hipp, Undine Stolley und Gerhard Heim, die auch die Arbeit am Schlachthof nicht gescheut haben, möchte ich ganz besonders danken.

Mein Dank gilt auch dem Labor- und Tierpflegepersonal der Abteilung Oberwiesenfeld für die entgegenkommende Hilfe und Beratung.

Ein Dankeschön auch an Dr. Weber vom Tiergesundheitsdienst Grub für die Vermittlung beinschwacher Truthähne, an die Landwirte des Erzeugerkreises für die Bereitstellung dieser Tiere, und besonders an die Fa. Florian Lechner für die kostenlose Schlachtung unserer Hähne und die Möglichkeit der Probenentnahme noch direkt am Schlachthof.

Zum Schluß möchte ich Marianne Maierl und Tove Ingrid Kloster dafür danken, daß sie, obwohl institutsfremd, bei Personalmangel in letzter Minute für Schlachthofarbeit eingesprungen sind, weiterhin Marianne für das Korrekturlesen und Bertram Kopperger für die Bereitstellung seines Computers und den Schnelleinführungskurs an seinem Gerät.

LEBENS LAUF

Karl Hans Schuwerk	geb. am 22.08.60 in Isny im Allgäu
Eltern	Hans Schuwerk, Landwirt Viktoria Schuwerk, Hausfrau
Schulbildung	1967 bis 1976 Grund und Hauptschule Isny 1976 bis 1978 Wirtschaftsschule Isny 1978 bis 1981 Wirtschaftsgymnasium Wangen
Abitur	4. Juni 1981
Wehrdienst	Juli 1981 bis September 1982
Studium	WS 82/83 bis WS 87/88 Studium der Tiermedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität München
Staatsexamen	17. November 1987
Berufstätigkeit	November 1987, Beginn der Arbeit zu der vorliegenden Dissertation Mai 1988 bis April 1989 Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tier- medizinischen Fakultät München

